

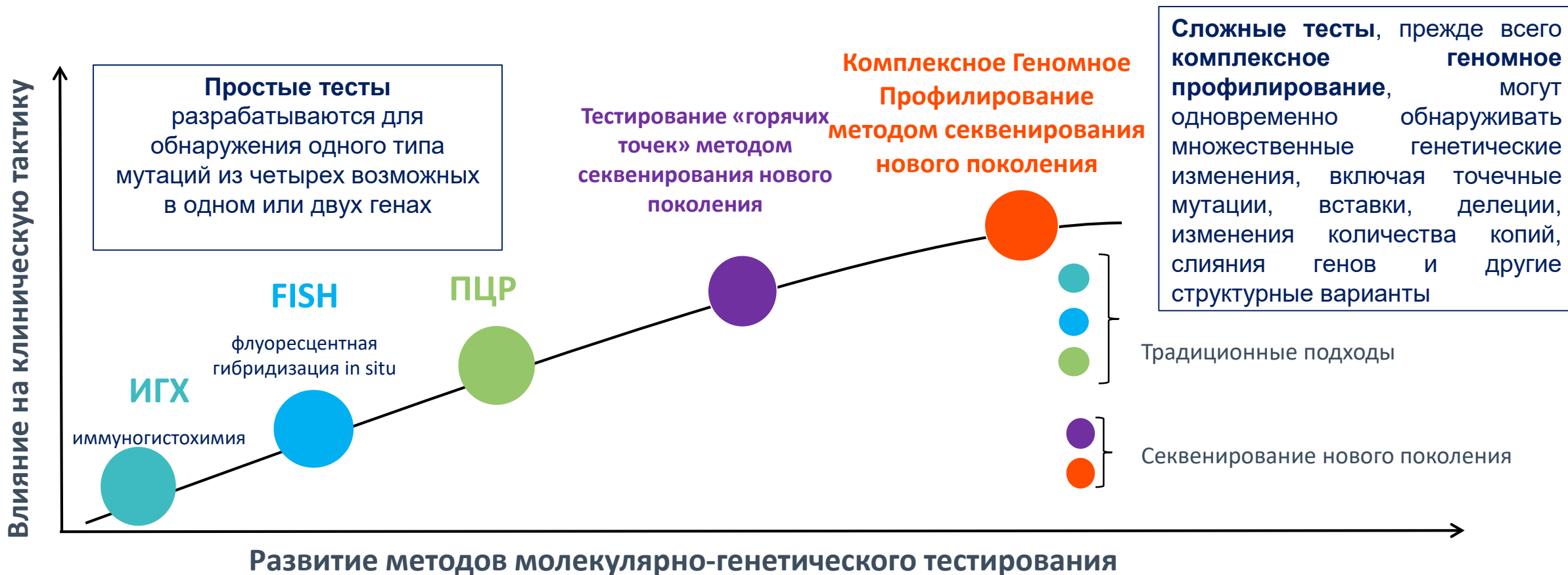
Применение подходов персонализированной медицины на примере КазНИОР

Автор: Кайдарова Диляра Радиковна

Главный внештатный онколог МЗ РК
Президент Ассоциации онкологов РК
Председатель Правления КазНИИОР

Развитие молекулярно-генетического тестирования

Эффективное использование таргетной терапии и иммунотерапии возможно только при условии полноценного проведения соответствующих молекулярно-генетических исследований, определения биомаркеров / мутаций чувствительности и резистентности



Сравнение молекулярно-генетических методов диагностики

Комплексное геномное профилирование – устанавливает все 4 (четыре) возможных типа изменений/мутаций генов, имеет высокую точность, обеспечивает полный охват мутаций и лечение с максимальным результатом

	Базовые замены пар	Инсерции и делеции	Вариации числа копий	Перестановки	MSI (Микросателлитная нестабильность)	TMB (Мутационная нагрузка опухоли)
ПЦР	X					
Иммуногистохимия			X		X	
FISH флуоресцентная гибридизация in situ			X	X		
Тестирование «горячих точек»	X	X				
КГП	X	X	X	X	X	X

Ограничения стандартных диагностических методов

- Одновременный анализ только ограниченного числа мутаций
- Мутации, на которые проводится скрининг, должны быть определены заранее, поэтому редкие мутации могут быть пропущены
- В некоторых случаях возникает необходимость повторных тестов и биопсий, что существенным образом усложняет процесс диагностики

Эволюция: Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

Каждому пятому мужчине
со ЗН диагностирован рак
легких
2020 г. - 20,4%

Каждый шестой умерший
от ЗН умирает от рака
легких
2020 г. - 16,4%

Одногодичная
летальность **46,4%**
5-летняя выживаемость
6,9%

НМРЛ составляет свыше
85% от всех случаев
рака легких

2004 год

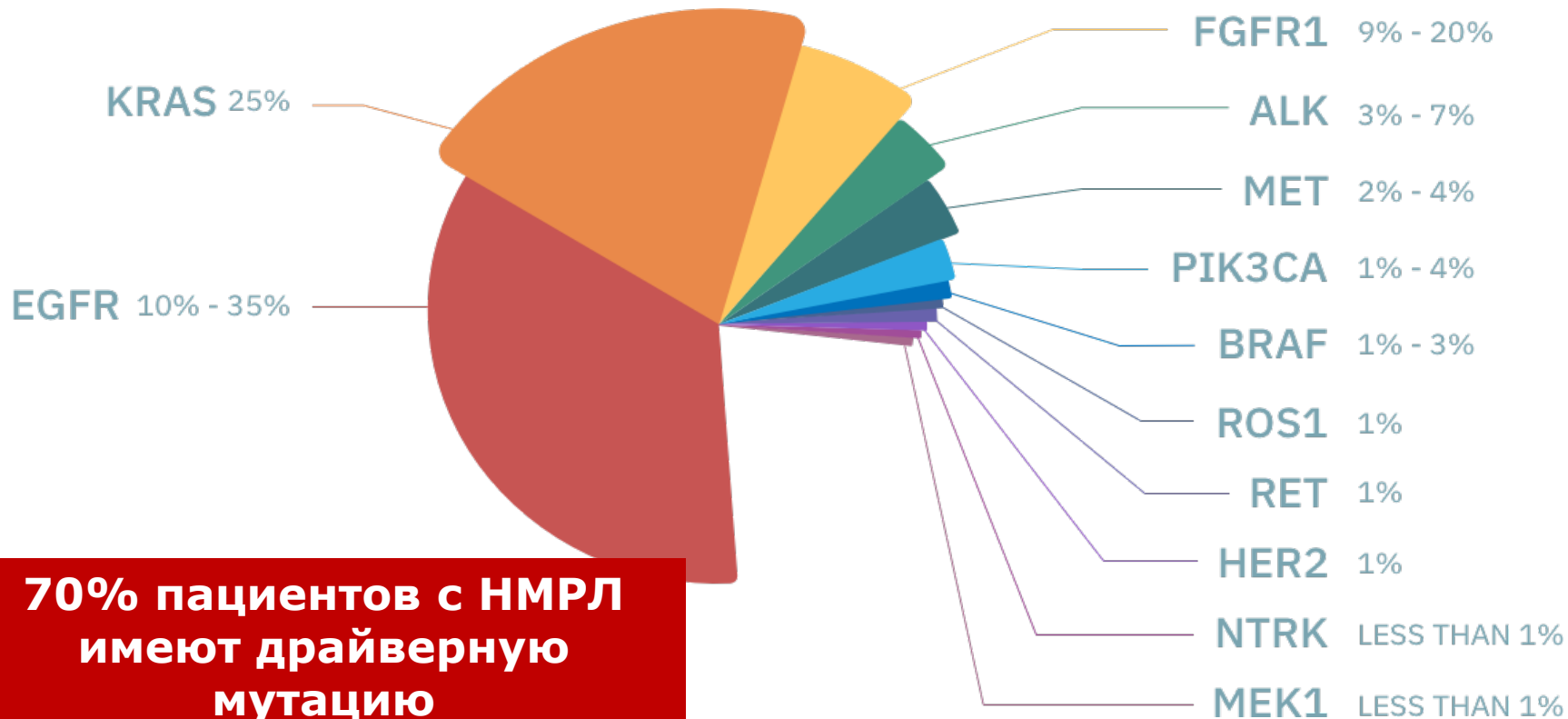
KRAS

EGFR

НЕИЗВЕСТНО

Выявление
драйверных
мутаций рака
лёгкого в
разные годы

2022 год



**70% пациентов с НМРЛ
имеют драйверную
мутацию**

Диагностика

Молекулярно-генетическое исследования опухолей:

- EGFR - при немелкоклеточном раке легкого, вне зависимости от распространенности процесса;
- T790M – при неэффективности и резистентности к таргетным препаратам;
- ALK, ROS1 – при немелкоклеточном раке легкого;
- PD-L1 – при немелкоклеточном раке (при местнораспространенном или метастатическом НМРЛ);
- BRAF – при немелкоклеточном раке;
- KRAS – при немелкоклеточном раке;
- Мутация MET с утратой 14-го экзона у пациентов с местно-распространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого;
- **Комплексное геномное профилирование пациентов** - у пациентов с тяжелым клиническим течением, агрессивными опухолями, с высоким риском прогрессирования, отсутствием эффекта от традиционных методов противоопухолевого лечения (распространенный немелкоклеточный рак легкого)

При выявлении клинически значимых геномных изменений/ биомаркеров опухоли в результате проведения комплексного геномного профилирования, допускается применение зарегистрированных лекарственных средств по незарегистрированным показаниям

Возмещение молекулярно-генетических исследований в РК

Руководство Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN)* рекомендует обязательное исследование 10 генов в TMB с использованием комплексного геномного профилирования

Определение рекомендованных мутаций гена NTRK, ROS1, RET и MET **не включены в утвержденные тарифы**** в Казахстане

У половины пациентов упущена возможность выявления драйверных мутаций: FGFR1, PIK3CA, HER, NTRK, MET, MEK1, ROS1, RET

Тарифы на медицинские услуги в рамках ГОБМП и в системе ОСМС**

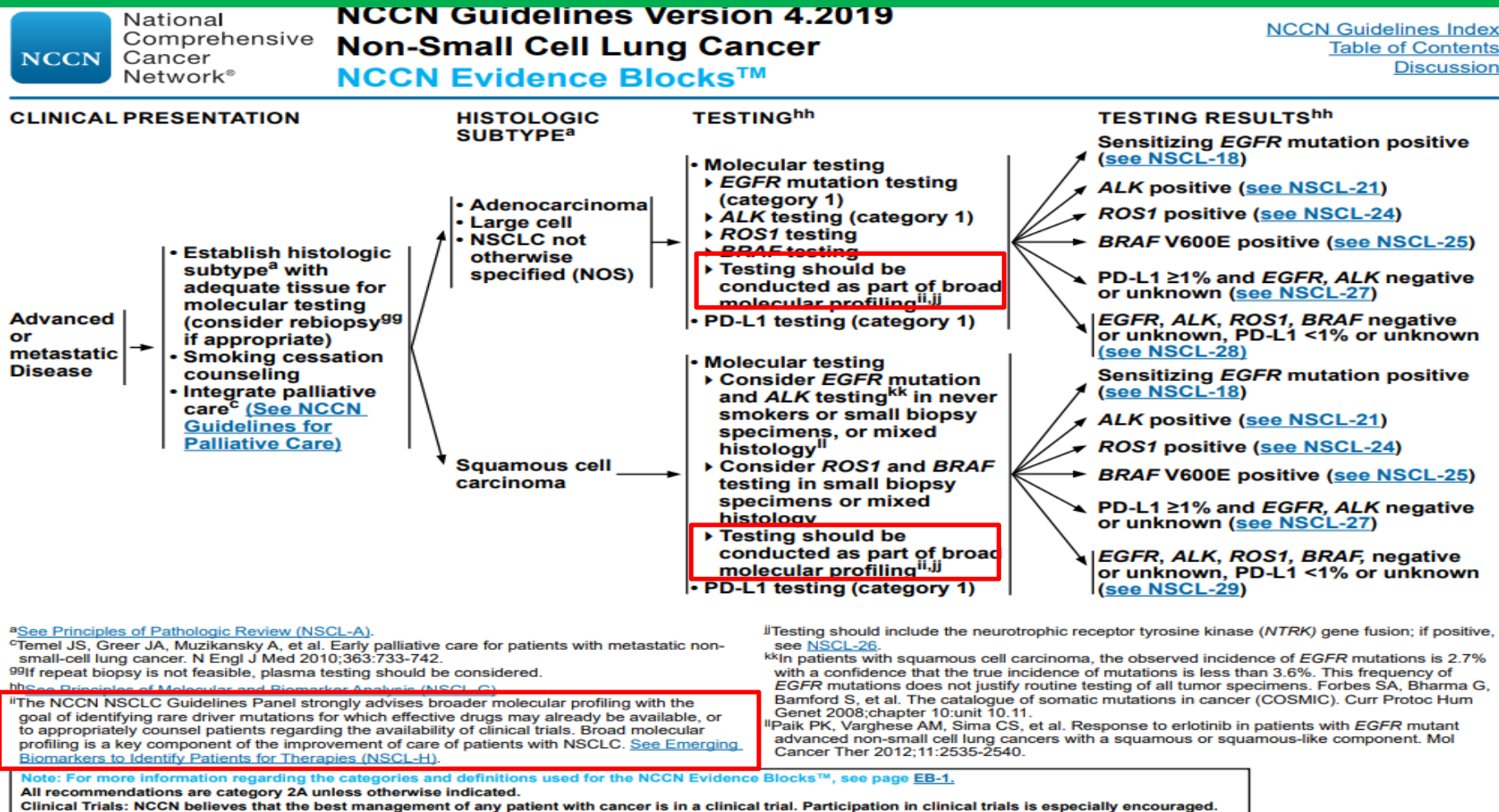
№	Полный код услуги	Наименование услуги	Стоимость в тенге
1 173	B09.862.020	EGFR - методом ПЦР	141 787,34
957	B06.676.011	ALK - иммуногистохимическое исследование	57 796,04
1 084	B09.776.016	ALK -положительные гены FISH-методом (флуоресцентная гибридизация in situ)	135 287,46
956	B06.675.011	PD-L1 рецепторы иммуногистохимическое исследование	55 437,44
1 171	B09.860.020	BRAF - методом ПЦР	92 589,08
1 172	B09.861.020	KRAS - методом ПЦР	108 164,78

* National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in Oncology for non-small cell lung cancer, version 3.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

** Тарифы на медицинские услуги, предоставляемые в рамках ГОБМП и в системе ОСМС, утвержденные Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан № ҚР ДСМ – 26 от 18 марта 2022 года <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2200027185/history>

Рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети

В рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) указывается, что предпочтение отдается типу технологии для проведения «широкого молекулярного профилирования», предназначенного для выявления всех четырех геномных изменений



US FDA: одобрение в качестве компаньонной диагностики

Комплексное геномное профилирование, а именно FoundationOne, одобрено US FDA в качестве компаньонной диагностики для некоторых групп онкологических терапевтических продуктов по нозологиям: немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак яичников, холангиокарцинома, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, меланома и солидные опухоли.

Диагностика	Показание	МНН	Биомаркеры
Комплексное геномное профилирование (FoundationOne)	НМРЛ — плазма	Gefitinib NDA 206995	<i>EGFR (HER1)</i>
	НМРЛ — плазма	Osimertinib NDA 208065	<i>EGFR (HER1)</i>
	НМРЛ — плазма	Erlotinib NDA 021743	<i>EGFR (HER1)</i>
	НМРЛ — плазма	Capmatinib NDA 213591	<i>MET</i>
	НМРЛ — плазма	Alectinib NDA 208434	<i>ALK</i>
	НМРЛ — ткань	Afatinib NDA 201292	<i>EGFR (HER1)</i>
	НМРЛ — ткань	Gefitinib NDA 206995	<i>EGFR (HER1)</i>
	НМРЛ — ткань	Erlotinib) NDA 021743	<i>EGFR (HER1)</i>
	НМРЛ — ткань	Osimertinib NDA 208065	<i>EGFR (HER1)</i>
	НМРЛ — ткань	Alectinib NDA 208434	<i>ALK</i>
	НМРЛ — ткань	Crizotinib NDA 202570	<i>ALK</i>
	НМРЛ — ткань	Ceritinib NDA 211225	<i>ALK</i>
	НМРЛ — ткань	Dabrafenib NDA 202806 with Trametinib NDA 204114	<i>BRAF</i>
	НМРЛ — ткань	Osimertinib NDA 208065	<i>EGFR (HER1)</i>
	НМРЛ — ткань	Capmatinib NDA 213591	<i>MET</i>
	Солидные опухоли - ткань	Pembrolizumab BLA 125514	<i>TMB</i>
	Солидные опухоли - ткань	Larotrectinib NDA 210861	<i>NTRK1, NTRK2 and NTRK3</i>
	Солидные опухоли - ткань	Pembrolizumab BLA 125514	<i>MSI-High</i>

ESMO рекомендует проведение комплексного геномного профилирования по следующим нозологиям	
НМРЛ	Рекомендуется
Рак простаты	Рекомендуется
Холангиокарцинома	Рекомендуется
Рак яичников	Рекомендуется для оценки мутационной нагрузки
Нейроэндокринные опухоли	Рекомендуется для оценки мутационной нагрузки
Рак шейки матки	Рекомендуется для оценки мутационной нагрузки
Рак слюнных желез	Рекомендуется для оценки мутационной нагрузки
Рак щитовидной железы	Рекомендуется для оценки мутационной нагрузки
Рак вульвы	Рекомендуется для оценки мутационной нагрузки
мРМЖ	Рекомендуется для тестирования таргетной терапии, соответствующей геномным изменениям (мутации AKT1E17K, PTEN, ERBB2, ESR1 и NF1)
Колоректальный рак	В качестве альтернативы ПЦР-тесту при метастазах
Рак поджелудочной железы	Для включения пациентов в клинические исследования с целью доступа к инновационной терапии
Гепатоцеллюлярная карцинома	Для включения пациентов в клинические исследования с целью доступа к инновационной терапии
Рак желудка	Не рекомендуется в качестве рутинной процедуры, возможно проведение с учетом пользы для пациента и оценки эффективности затрат

По данным зарубежных исследований, комплексное геномное профилирование может обеспечить экономию средств системы здравоохранения¹⁻⁹

За счет:

- **уменьшения потребности в повторном тестировании и в проведении ре-биопсий;**
 - **экономии средств за счет исключения неэффективной терапии (которая не подходит пациенту исходя из его молекулярно-генетического профиля опухоли).**
-
- **Пациенты примерно на 3 недели быстрее начинают соответствующее лечение при проведении комплексного геномного профилирования, по сравнению с последовательным или исключающим тестированием.**
 - **Все отмечаемые дополнительные затраты в основном связаны с более длительным сроком эффективного лечения, а не со стоимостью услуги геномного профилирования.**

1. Frampton GM et al. *Nat Biotechnol* 2013; 31: 1023–1031. <https://www.nature.com/articles/nbt.2696>
2. Clark TA et al. *J Mol Diagn* 2018; 20: 686–702. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525157817305275>
3. He J et al. *Blood* 2016; 127: 3004–3014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966091/>
4. Pennell NA et al. *J Clin Oncol* 2018; 36: 9031. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9031
5. Conway J and Marino I, *AJMC Evidence-based oncology* 2016; available at : www.ajmc.com
6. Anhorn R et al. *Value in Health* 2017; 20: A575, poster presented at ISPOR.
7. Yu, T. M., et al. *Value in Health* 2017; 20: A575. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442274/>
8. Haslem DS et al *Oncotarget* 2017; 12316-12322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552312/>
9. Meric-Bernstam F et al. *J Clin Oncol* 31:1849-1857. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23589548/>

Комплексное геномное профилирование в Казахстане



Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии
Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

Доступно только
на платной основе



Обзор	Солидные опухоли	Дополнительное исследование жидкой биопсии солидной опухоли в случае, если количество тканей для анализа является недостаточным и/или при прогрессировании	Гематологические ЗНО и саркомы
Вид образца	Опухолевая ткань	Периферическая цельная кровь	Периферическая цельная кровь, пунктат костного мозга
Кол-во тестируемых генов	324	324	>400
Определение статуса PD-L1			
Определение «Мутационной нагрузки опухоли(TMB)»			
Определение «Микросателлитной нестабильности(MSI)»			

Статистика проведенных тестов FoundationOne в РК



Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

С 2019 года на базе КазНИИОР проведены всего **170 тестов** комплексного геномного профилирования:

- ✓ 132 теста FoundationOne CDx – для солидных опухолей
- ✓ 25 тестов FoundationOne Liquid CDx – жидкая биопсия для солидных опухолей при отсутствии возможности получения образцов ткани
- ✓ 13 тестов FoundationOne Heme – для анализа сарком

годы	CDx	Liquid CDx	Heme	Всего
2019	8	0	1	9
2020	66	10	6	82
2021	38	11	4	53
2022	20	4	2	26
ИТОГО				170



Диагноз:
Немелкоклеточная
карцинома легкого

Возраст: 59 лет

После проведения стандартных молекулярно-генетических тестов, где не была установлена драйверная мутация, и прогрессирования заболевания после неэффективного лечения, было рекомендовано проведение комплексного геномного профилирования.

Выявлена драйверная мутация RET (редкая <1%) и назначена таргетная терапия.

BIOMARKER FINDINGS		THERAPY AND CLINICAL TRIAL IMPLICATIONS	
Microsatellite status - MS-Stable		No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section	
Tumor Mutational Burden - 9 Muts/Mb		No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section	
GENOMIC FINDINGS		THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)
RET - TSHZ2-RET rearrangement, rearrangement intron 11		Pralsetinib 2A	Cabozantinib 2A
10 Trials see p. 16		Selpercatinib 2A	Lenvatinib
CDK6 - amplification			Sunitinib
10 Trials see p. 13			Vandetanib
MTAP - loss		none	none
1 Trial see p. 15		none	none

NCIN case0007

PD-L1 IMMUNOHISTOCHEMISTRY (IHC) ANALYSIS (Dako 22C3 pharmDx™)

Patient Result

Tumor Proportion Score (TPS) (%)* 0

* See tables 1 and 2 for interpretation.

Необходима объединенная работа всех участников системы здравоохранения

Это обеспечит снижение летальности и выживаемости

КазНИИОР

Организации,
научные центры,
лаборатории

ФСМС

МЗ РК

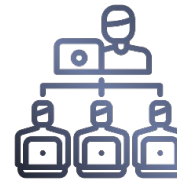
ОКК

Врачи

Пациенты



- Трансфер технологии комплексного геномного профилирования в регионы РК
- Пересмотр клинических протоколов лечения с учетом международных рекомендаций (ESMO, NCCN, US FDA)



- Утверждение Клинических протоколов
- Рассмотрение включения комплексного геномного профилирования в тарифы (немелкоклеточный рак легкого, рак без первичного установленного очага)



- Повышение осведомленности специалистов и пациентов о персонализированном лечении