



”آنکوژن“ امکان درمان هدفمند
را برای بیماران فراهم می‌کند.

سند شرح خدمات





مقدمه

مجموعه تست‌های OncoGene، تست‌های ژنتیکی مولکولی جامع سرطان هستند که در گروه OncoGeneAid ارائه می‌گردند. این تست‌ها با ترکیب اطلاعات پروفایل ژنومیکی و مولکولی بیمار و سرویس‌های داده‌ای، بینشی را برای پزشک و بیمار به همراه می‌آورند که به کمک آن می‌توانند تصمیمات درمانی متناسب با ویژگی‌های ژنتیکی بیمار را اتخاذ نمایند. در واقع خروجی این تست، گزارشی است که در آن اثرات محتمل تصمیمات درمانی مختلف و اطلاعات مربوط به پاسخ درمانی و سمیت داروهای مختلف بر روی بیمار، وجود دارند. این تست‌ها در حال حاضر در سه دسته کلی زیر ارائه می‌گردند:

- OncoGene PGx
- OncoGene CDx
- OncoGene CDx+



OncoGene PGx

این تست مبتنی بر دستگاه‌های تشخیصی آزمایشگاهی **Microarray** می‌باشد و آزمایشات آن بر روی نمونه **خون** صورت می‌پذیرد. در این آزمایشات اطلاعات ژنتیکی ژن‌های موجود در پنل ژنی، مورد بررسی قرار می‌گیرد و آلل‌های ژنی و تغییرات ژنتیکی ژرمالین^۱ بیمار در نمونه خون شناسایی می‌شوند. با انجام این تست و بر اساس ویژگی‌های ژنتیکی خاص بیمار، اثرات داروهای مختلف (اعم از مسمومیت‌ها، عوارض جانبی، پاسخ درمانی و مقاومت دارویی) پیش‌بینی می‌شود و در قالب گزارش کلینیکال ارائه می‌گردد. در ادامه اطلاعات تکمیلی‌تر این تست قرار گرفته است.

اطلاعات موجود در گزارش کلینیکال

- وضعیت بیومارکرهای **فارماکوژنومیک**^۲ مورد استفاده در **گایدلاین‌های درمانی معتبر**^۳ مرتبط با داروهای مورد تایید **FDA** برای درمان سرطان مربوطه به همراه اطلاعات بالینی مربوط به آن.
- وضعیت بیومارکرهای **فارماکوژنومیک** مورد استفاده در **گایدلاین‌های درمانی معتبر**^۴ مرتبط با داروهای مورد تایید **FDA** برای درمان سایر سرطان‌ها به همراه اطلاعات بالینی مربوط به آن.
- وضعیت بیومارکرهای **فارماکوژنومیک** که بر روی آن‌ها **Clinical Evidence** وجود دارد و مرتبط با داروهای مورد تایید **FDA** برای درمان سرطان مربوطه هستند به همراه اطلاعات بالینی مربوط به آن.
- وضعیت بیومارکرهای **فارماکوژنومیک** که بر روی آن‌ها **Clinical Evidence** وجود دارد و مرتبط با داروهای مورد تایید **FDA** برای درمان سایر سرطان‌ها هستند به همراه اطلاعات بالینی مربوط به آن.

مراجع اطلاعات ارائه شده در گزارش

- US Food and Drug Administration (FDA)
- European Medicines Agency (EMA)
- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)
- Health Canada (Santé Canada) (HCSC)
- Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium (CPIC)
- Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG)
- Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS)
- Scientific Literature

مدت زمان	نمونه مورد نیاز	پوشش	زیرساخت اجرا	هزینه
کمتر از ۲۰ روز کاری	نمونه خون	تمام بیماران سرطانی	Infinium™ Global Screening Array-24v2.0	\$۲۷۵

^۱ Germline

^۲ وضعیت این بیومارکرها اطلاعاتی نظیر پاسخ دارویی، مقاومت دارویی، مسمومیت و عوارض جانبی دارویی را در اختیار قرار می‌دهند.

^۳ مراجعی نظیر CPIC, DPWG, CPNDS و غیره.

^۴ مراجعی نظیر CPIC, DPWG, CPNDS و غیره.



OncoGene CDx

این تست‌ها مبتنی بر دستگاه‌های تشخیصی آزمایشگاهی NGS می‌باشند و آزمایشات آن بر روی نمونه FFPE بافت سرطانی صورت می‌پذیرد. در این آزمایشات اطلاعات ژنتیکی ژن‌های موجود در پنل‌های ژنی مورد بررسی قرار می‌گیرند و تغییرات ژنتیکی از قبیل somatic mutation, oncogenic mutation, substitution, deletion, insertion, indel, CNA, gene fusion و gene rearrangement در نمونه بافت سرطانی شناسایی می‌شوند. با انجام این تست و بر اساس ویژگی‌های ژنتیکی خاص تومور سرطانی بیمار، اثرات محتمل درمان‌های targeted therapy پیش‌بینی و آن‌هایی که می‌توانند برای بیمار مورد نظر مفید باشند، شناسایی و پیشنهاد می‌شوند. در ادامه اطلاعات تکمیلی تر قرار گرفته است.

اطلاعات موجود در گزارش کلینیکال

- وضعیت بیمارکرهای پاسخ دارویی معرفی شده توسط FDA در ارتباط با داروهای مورد تایید FDA برای درمان سرطان مربوطه به همراه اطلاعات بالینی مربوط به آن.
- وضعیت بیمارکرهای پاسخ دارویی مورد استفاده در پروتکل‌های درمانی استاندارد (پیشنهاد شده توسط NCCN یا سایر مراجع خبره) در ارتباط با داروهای مورد تایید FDA برای درمان سرطان مربوطه به همراه اطلاعات بالینی مربوط به آن.
- وضعیت بیمارکرهای مقاومت دارویی مورد استفاده در پروتکل‌های درمانی استاندارد (پیشنهاد شده توسط NCCN یا سایر مراجع خبره) در ارتباط با داروهای مورد تایید FDA برای درمان سرطان مربوطه به همراه اطلاعات بالینی مربوط به آن.
- وضعیت بیمارکرهای پاسخ دارویی مورد استفاده در پروتکل‌های درمانی استاندارد (پیشنهاد شده توسط NCCN یا سایر مراجع خبره) در ارتباط با داروهای مورد تایید FDA برای درمان سایر سرطان‌ها به همراه اطلاعات بالینی مربوط به آن.
- وضعیت بیمارکرهای مقاومت دارویی مورد استفاده در پروتکل‌های درمانی استاندارد (پیشنهاد شده توسط NCCN یا سایر مراجع خبره) در ارتباط با داروهای مورد تایید FDA برای درمان سایر سرطان‌ها به همراه اطلاعات بالینی مربوط به آن.
- وضعیت بیمارکرهای پاسخ دارویی که بر روی آن‌ها Clinical Evidence وجود دارد و در ارتباط با داروهای مورد تایید FDA برای درمان سرطان مربوطه هستند به همراه اطلاعات بالینی مربوط به آن.
- وضعیت بیمارکرهای پاسخ دارویی که بر روی آن‌ها Clinical Evidence وجود دارد و در ارتباط با داروهای مورد تایید FDA برای درمان سایر سرطان‌ها هستند به همراه اطلاعات بالینی مربوط به آن.
- وضعیت بیمارکرهای مقاومت دارویی که بر روی آن‌ها Clinical Evidence وجود دارد و در ارتباط با داروهای مورد تایید FDA برای درمان سرطان مربوطه هستند به همراه اطلاعات بالینی مربوط به آن.
- وضعیت بیمارکرهای مقاومت دارویی که بر روی آن‌ها Clinical Evidence وجود دارد و در ارتباط با داروهای مورد تایید FDA برای درمان سایر سرطان‌ها هستند به همراه اطلاعات بالینی مربوط به آن.



مراجع اطلاعات ارائه شده در گزارش

- US Food and Drug Administration (FDA)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Scientific Literature

نام	مدت زمان	نمونه مورد نیاز	پوشش	زیر ساخت اجرا	هزینه
OncoGene CDxBRCA	کمتر از ۲۰ روز کاری	FFPE Tumor Tissue Specimens	Solid Tumors	Axen BRCA1/2 Panel	\$۲۷۵
OncoGene CDx1	کمتر از ۲۰ روز کاری	FFPE Tumor Tissue Specimens	Solid Tumors	Axen Cancer Panel 1 (88 genes)	\$۱۰۰۰
OncoGene CDx2	کمتر از ۲۰ روز کاری	FFPE Tumor Tissue Specimens	Solid Tumors	Axen Cancer Panel 2 (171 genes)	\$۱۶۷۵
OncoGene CDxMaster	کمتر از ۲۰ روز کاری	FFPE Tumor Tissue Specimens	Solid Tumors	Axen Cancer Master Panel (554 genes)	\$۲۶۷۵

نکات

- ۱- این تست به ویژه برای بیمارانی با سرطان پیشرفته (به عبارت دیگر سرطان‌های recurrent, metastatic, refractory, relapsed یا سرطان‌های stage ۳ و ۴) توصیه می‌گردد. به طوریکه استفاده از این خدمات برای این نوع از بیماران تحت پوشش بیمه سلامت ملی آمریکا (medicare) هم قرار گرفته است.^۵
- ۲- دقت بالاتر تست‌های مورد انجام نسبت به روش‌های تست تک‌ژنی مرسوم.
 - a. نشان داده شده است که با استفاده از این روش‌ها در قیاس با روش مرسوم FISH، می‌توان تا ۳۵٪ ALK fusion بیشتری در بیماران مبتلا به سرطان NSCLC شناسایی کرد.^۶
 - b. نشان داده شده است که با استفاده از این روش‌ها در قیاس با روش مرسوم مبتنی بر PCR، می‌توان تا ۲۱٪ EGFR Alteration بیشتری در بیماران مبتلا به سرطان NSCLC شناسایی کرد.^۷
 - c. نشان داده شده است که با استفاده از این روش‌ها در قیاس با روش مرسوم مبتنی بر PCR، می‌توان تا ۸۸٪ KRAS Alteration بیشتری در بیماران مبتلا به سرطان CRC شناسایی کرد.^۸

⁵ <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-finalizes-coverage-next-generation-sequencing-tests-ensuring-enhanced-access-cancer-patients>

⁶ Ali et al Oncologist. 2016 Jun;21(6):762-70. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0497. Epub 2016 May 31.

⁷ Suh J, et al. The Oncologist. 2018;23:776-781.

⁸ Rankin A, Klempner SJ, Erlich R, 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. 2016.



OncoGene CDx+

این تست‌ها شامل دو نوع تست OncoGene CDx و OncoGene PGx می‌باشند و تمامی ویژگی‌های آن دو تست را دارا هستند.

نام	مدت زمان	نمونه مورد نیاز	پوشش	زیرساخت اجرا	هزینه
OncoGene CDxBRCA+	کمتر از ۲۰ روز کاری	FFPE Tumor Tissue Specimens + Blood	Solid Tumors	Axen BRCA1/2 Panel	\$۵۰۰
OncoGene CDx1+	کمتر از ۲۰ روز کاری	FFPE Tumor Tissue Specimens + Blood	Solid Tumors	Axen Cancer Panel 1 (88 genes)	\$۱۱۷۵
OncoGene CDx2+	کمتر از ۲۰ روز کاری	FFPE Tumor Tissue Specimens + Blood	Solid Tumors	Axen Cancer Panel 2 (171 genes)	\$۱۸۲۵
OncoGene CDxMaster+	کمتر از ۲۰ روز کاری	FFPE Tumor Tissue Specimens + Blood	Solid Tumors	Axen Cancer Master Panel (554 genes)	\$۲۸۰۰



ضمایم

برخی از Targeted Therapy های متداول توصیه شده توسط گایدلاین NCCN و بیومارکرهای ژنتیکی مربوطه

Non-Small Cell Lung Cancer

نرخ وقوع تشخیص بیومارکرهای مربوطه در بیماران مبتلا به سرطان NSCLC بین ۲۰٪ تا ۳۹٪ گزارش شده است.^۹

^۹ VanderLaan et al., 2018; 29413057, Kris et al., 2014; 24846037, D'Angelo et al., 2011; 21482987, Esteban et al., 2015; 25766256, Han et al., 2017; 29110846, Barlesi et al., 2016; 26777916, Hata et al., 2013; 24105277, Tanaka et al., 2017; 28978102, Sequist et al., 2011; 21430269, Oxnard et al., 2011; 21135146, Paik et al., 2011; 21483012.



Biomarker	Test Detects	Targeted therapy recommended by NCCN guidelines	Correlation	Candidate Test
EGFR	G719X	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Icotinib` Cisplatin, Gemcitabine, Platinum, Carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel, Dacomitinib, Osimertinib	May be sensitive	>= OncoGene CDx88
	G719			
	S7681			
	L858R			
	L861Q			
	Exon 19 missing			
	Exon 20 insertion	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, ``Icotinib, Cisplatin, Gemcitabine, Platinum, Carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel, Dacomitinib, Osimertinib	May be resistant	
T790M	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib	May be resistant		
	Osimertinib	May be sensitive		
ALK	Gene Fusion	Crizotinib, Ceritinib, Alectinib	May be sensitive	>= OncoGene CDx88
		Gefitinib, Erlotinib, Afatinib	May be resistant	
ROS1	Gene Fusion	Cizotinib, Ceritinib, Brigatinib, Cabozantinib, Lorlatinib, Entrectinib	May be sensitive	>= OncoGene CDx88
		Gefitinib, Erlotinib, Afatinib	May be resistant	
BRAF	V600E	Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib	May be sensitive	>= OncoGene CDx88
HER2	mutation``	Afatinib, Trastuzumab	May be sensitive	>= OncoGene CDx88
MET	Gene Amplification	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib	May be resistant	>= OncoGene CDx88
	Gene Amplification	Crizotinib	May be sensitive	
	Exon 14 jump			
RET	Gene Fusion	Cabozantinib, Vandetanib	May be sensitive	>= OncoGene CDx88
KRAS	Point Mutation	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Cisplatin, Gemcitabine, Platinum, Carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel, Dacomitinib, Osimertinib	May be resistant	>= OncoGene CDx88

¹⁰ داروی CFDA-approved هست و در NCCN هم توصیه نشده.

¹¹ داروی CFDA-approved هست و در NCCN هم توصیه نشده.

¹² در گایدلاین NCCN به آن به صورت HER2 exon20 insertional mutation اشاره شده است.



Gastrointestinal Stromal Cancer

Biomarker	Test Detects	Targeted therapy recommended by NCCN guidelines	Correlation	Candidate Test
<i>KIT</i>	Point Mutation in EX9/11	Imatinib	may be sensitive	>= OncoGene CDx88
<i>PDGFRA</i>	Point Mutation (D842V)	Imatinib	may be resistant	>= OncoGene CDx88
<i>PDGFRA</i>	Mutant type (except D842V)	Imatinib	may be sensitive	>= OncoGene CDx88
<i>PDGFRA</i>	Point Mutation	Dasatinib	may be sensitive	>= OncoGene CDx88



Breast Cancer

نرخ وقوع تشخیص بیومارکرهای مربوطه در بیماران مبتلا به سرطان پستان بین ۱۳٪ تا ۲۳٪ گزارش شده است^{۱۳}.

Biomarker	Test Detects	Targeted therapy recommended by NCCN guidelines	Correlation	Candidate Test
<i>HER2</i>	Amplification	Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib, Ado-Trastuzumab emtansine (T-DM1),	may be sensitive	>= OncoGene CDx88
<i>BRCA1 and BRCA2</i>	Germline mutation	Olaparib, Talazoparib, Niraparib, Rucaparib, Veliparib	may be sensitive	>= OncoGene CDxBRCA

¹³ Cancer Genome Atlas Network et al., 2012; 23000897, Owens et al., 2004; 15140287, Chmielecki et al., 2014; 25480824, Bartlett et al., 2001; 11745673.



Colorectal Cancer

نرخ وقوع تشخیص بیومارکرهای مربوطه در بیماران مبتلا به سرطان Colorectal بین ۶۱٪ تا ۷۵٪ گزارش شده است^{۱۴}.

Biomarker	Test Detects	Targeted therapy recommended by NCCN guidelines	Correlation	Candidate Test
<i>KRAS</i>	Point Mutation	Panitumumab, Cetuximab	may be resistant	>= OncoGene CDx88
<i>NRAS</i>				
<i>KRAS</i>	Wild type	Panitumumab, Cetuximab	may be sensitive	>= OncoGene CDx88
<i>NRAS</i>				
<i>BRAF</i>	Point Mutation (V600E)	Panitumumab, Cetuximab	may be resistant	>= OncoGene CDx88

¹⁴ Roth et al., 2010; 20008640, Amado et al., 2008; 18316791, Douillard et al., 2013; 24024839, Heinemann et al., 2014; 25088940, Price et al., 2015; 25742472, De Roock et al., 2010; 20619739, Vaughn et al., 2011; 21305640, Peeters et al., 2013; 23325582.



Melanoma Cancer

نرخ وقوع تشخیص بیومارکرهای مربوطه در بیماران مبتلا به سرطان Melanoma بین ۴۲٪ تا ۵۹٪ گزارش شده است^{۱۵}.

Biomarker	Test Detects	Targeted therapy recommended by NCCN guidelines	Correlation	Candidate Test
<i>BRAF</i>	Point Mutation (V600E)	Dabrafenib+Trametinib, Vemurafenib+Cobimetinib, Vemurafenib, Dabrafenib	may be sensitive	>= OncoGene CDx88
<i>KIT</i>	Activation mutation	Imatinib	may be sensitive	>= OncoGene CDx88

¹⁵ Greaves et al., 2013; 23273605, Hodis et al., 2012; 22817889, Menzies et al., 2012; 22535154, Colombino et al., 2012; 22614978, Long et al., 2011; 21343559.



Ovarian Cancer

Biomarker	Test Detects	Targeted therapy recommended by NCCN guidelines	Correlation	Candidate Test
<i>BRCA1</i>	Germline mutation	Olaparib	may be sensitive	>= OncoGene CDxBRCA
<i>BRCA2</i>				
<i>ATM</i>	Mutation	Olaparib, Niraparib	may be sensitive	>= OncoGene CDx88
<i>BRIP</i>	Mutation	Olaparib, Niraparib	may be sensitive	>= OncoGene CDx554
<i>PALB2</i>	Mutation	Olaparib, Niraparib	may be sensitive	>= OncoGene CDx554
<i>RAD51C, RAD51D</i>	Mutation	Olaparib, Niraparib	may be sensitive	>= OncoGene CDx554

نرخ وقوع تشخیص بیومارکرهای مربوطه در بیماران مبتلا به سرطان Ovarian بین ۱۳٪ تا ۲۸٪ گزارش شده است^{۱۶}.

¹⁶ Yang et al., 2011; 21990299, Cancer Genome Atlas Research Network., 2011; 21720365, Zhang et al., 2011; 21324516, Pennington et al., 2013; 24240112.