

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Levinud mitteväikerakk-kopsuvähi molekulaarprofileerimine
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel</i>	1335
<b>Kuupäev</b>	9.05.2019

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Levinud mitteväikerakk kopsuvähi (MVRKV) patohistoloogiline diagnostika peaks toimuma vastavalt 2015. aasta WHO kopsuvähi klassifikatsioonile. Kasvajate molekulaarne profileerimine võimaldab määrata patsientidele sihtmärk ravi vastavalt geenimuutustele ning seeläbi pakkuda patsientidele parimat võimalikku ravitulemust. Nii ESMO 2018 (1) kui ka NCCN (2) ravijuhised soovitavad vastavalt MVRKV patoloogilise ja molekulaarse diagnostika algoritmile **kindlasti testida** MVRKV järgmiste geenide osas 1) EGFR geeni põhimutatsioonide ning TKI ravi resistentsust põhjustavate mutatsioonide osas; 2) ALK-fusioonide osas; 3) PD-L1 ekspressiooni taseme osas. (NCCN kategooria 1, ESMO tase IA) Lisaks soovitatakse testida ROS1 geeni ümber korraldusi ja BRAF geeni mutatsioone (NCCN kategooria 2, ESMO tase IIA).

Mõlemas juhendis **soovitatakse võimalusel kasutada laialdast molekulaarse testimise platvormi** (ESMO tase IIIA, NCCN kategooria 2), kuid ei täpsustata, mis meetodil või missugust testi kasutada. Kui kasutatakse NGS metoodika põhise testi, peab olema selgelt väljendatud, mis tüüpi muutused on detekteeritavad ja mis tüüpi muutused võivad jääda detekteerimata. (1, 2).

MVRKV molekulaarne profileerimine Eestis on asjakohane ja toimub ka Eestis teatud geenide osas: EGFR (Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK), Põhja-Eesti Regionaalhaiglas (PERH) ja Ida-Tallinna Keskhaiglas (ITK); ALK-fusioonid (TÜK) ja PD-L1 ekspressiooni osas patoloogide poolt suuremates haiglates. Ehk need geene, mis on ESMO ja NCCN soovitusel tase 1/kategooria 1 on võimalik testida. Samas on kasutatud ALK-fusiooni testimise võimalust väga väheselt (personaalne kommunikatsioon TÜK Kliinilise geneetika keskuse tsütogeneetika laboriga; nt. 5 patsienti aastal 2019). BRAF geeni muutusi on võimalik testida TÜK kliinilise geneetika keskuses ning ROS1 osas on olemas valmidus, kuid kopsuvähi korral on huvi nende geenide osas olnud vähene. Taotluses pole välja toodud kui suurel arvul patsientidel on vaja läinud kordusbiopsiat, samas ei oska hinnata, kui palju teste on jäänud teostamata arstide teadmatuse või kui palju materjali puuduse tõttu.

Kopsukasvaja rakuvaba DNA põhise testimist vereplasmast ehk nn. vedel biopsiat on NCCN ja ESMO juhendites toodud välja kui alternatiivset võimalust. On rõhutatud, et raku- vaba/tsirkuleeriva kasvaja DNA testimist ei tohi kasutada koediagnostika asemel, sest valenegatiivsete leidude tase võib olla kuni 30% ning muutused, mida detekteeritakse ei pruugi kõik üheselt olla seotud tuumoriga, vaid

võib olla pärit määramata potentsiaaliga klonalsest vereloomest *ingl.k. clonal hematopoiesis of indeterminate potential* (2). Eestis testitakse rakuvaba DNA-d MVRKV korral EGFR geeni osas (PERHis), kuid nõudlus on olnud väike (patsientide arv aastas on olnud alla 10).

NCCN juhendi järgi võiks kasutada rakuvaba DNA testimist: 1) kui patsiendilt pole võimalik võtta biopsiat meditsiinilistel näidustustel 2) kui koematerjali on vähe ja peale vedelbiopsiat on võimalik teostada koepõhine analüüs juhul kui vedelbiopsiat ei leita algset, varasemat „*driver*“ muutust. Praegusel ajal ei eksisteeri veel kindlaid standardeid või juhiseid missugustele tingimustele peab rakuvaba DNA testimine vastama (2).

Taotluses pole selgelt välja toodud kas planeeritakse ühte teenust või kahte teenust või hoopis uut teenust kahe testina järjestikuselt. Samas on testide sisu erinev: genoomsete muutuste arvud **F1CDx** ja **FM Liquid** testides on erinevad.

## 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

MVRKV levimus ja oletatav molekulaarset profileerimist vajav patsientide hulk Eestis on aekvaatselt hinnatud ligikaudu 150 patsient.

## 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

**Ohutus koetestimise korral:** molekulaarne profileerimine teostatakse histopatoloogiliseks uuringuks võetud biopsia tükist (FFPE plokist), seega molekulaarne profileerimise testiga patsiendile ohtu ei kaasne. Kordusbiopsia vajaduse korral otsustab ohutuse üle raviarst.

**Ohutus vedelbiopsia korral:** Taotluses tuuakse ära veenivere võtmine 2 tuubi 8,5 ml tuubi täiskasvanud patsiendil, mida võib lugeda ohutuks protseduuriks. Clark et al 2018 (3) uuringus on test valideeritud 16-20ml täisverd spetsiaalsetes Cell Free DNA Blood Collection Tubes (Roche, Pleasanton, CA) või CellFree DNA BCT tubes (Streck Inc., La Vista, NE).

**NGS meetodika F1CDx testi koetestimise korral:** taotluses pole toodud geenide ega ka koopiaarvu muutuste, ümberkorralduste nimekirja, mida täpselt uuritakse. On toodud uuritavate geenide üldarv 324. **FM Liquid test:** RakuvabaDNA testimise geenide arv on väiksem, kuid ka neid gene või ümberkorraldusi pole taotluses välja toodud.

Taotluse lisad on väga mahukad (41+7 artiklit), milles on kasutatud mingit Foundation One testi. Mitmetes uuringutes on võrreldud F1CDx testi varasemate standardtestidega nagu reaalkaaja-PCR või ddPCR jt (3, 4, 5, 6) või FiSH testiga (7). Mõnes artiklis pole täpsustatud, mis meetodiga oli varasemat haigete gruppi uuritud.

**Võrdlus teise kommertsiaalse meetodikaga** Guardant 360 (Guardant Health) on kajastatud ainult ühes artiklis (10) ning põhiliseks järelduseks on, et NGS meetodikaid on raske võrrelda, eriti kui muutunud alleeli osakaal (VAF) on madalam kui 1%. Võrdlemiseks on vaja teada väga palju tehnilisi parameetreid, mida firmad tõenäoselt ei avalda või on need nii erinevad, et on raske võrrelda.

**Sensitiivsus nii F1CDx ja FM Liquid testide puhul on hea.** Clarki jt (8) uurimisrühma artiklis FoundationACT Assay (otseselt pole öeldud, et on sama test, mis FM Liquid) kohta on **sensitiivsus**, kui muutunud alleeli osakaal on  $\geq 0,5\%$ , erinevate mutatsiooni tüüpide puhul on väga hea, olles kõrgeim punktmutatsioonide

99,3% ja madalaim 95,3% koopiaarvu muutuste korral. Võrdluseks kasutati 4 erinevat meetodikat ( 1) *FoundationOne NGS meetodika* 2) *droplet digital PCR*, 3) *BEAMing*, and 4) *breakpoint PCR*.) Clarki uurimisrühma andmed on toodud Tabel 1-s ka antud taotluses. Rakuvaba DNA testi valideerimine oli läbi viidud normaalsetest ja kasvajate rakuliinidest eraldatud DNAdega ning ka kliiniliste proovidega. Rakuvaba DNA analüüsimise korral õnnestus testimine 97,3% juhtudest (st. ebaõnnestus 2,7% testidest). Kliiniliste proovidega ajaliselt sobitatud e. samaaegsel tuumorikoe ja rakuvaba DNA testimise võrdluses näidati, et 75% muutustest, mis oli avastatud koes, tuvastati ka rakuvabast DNAST. Kokkulangevus koe ja rakuvaba DNA osas oli punktmutatsioonide korral 83,0%, koopiaarvu muutuste korral 38,5% ja ümberkorralduste osas 100%. **Rakuvaba DNA testimine**, kasutades sama firma teste ja analüüsides samu geene mõlemas paneelis, **tuvastas 75% muutustest, mis olid eelnevalt leitud koe testimisel**. Seega koe testimise on sensitiiivsem kui rakuvaba DNA testimine.

**Spetsiifilisus on antud testidel hea:** Kliiniliselt tervetel uuritavatel, kel polnud kasvaja diagnoosi, ei tuvastatud valepositiivseid somaatilisi muutusi. (8)

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Kõrvaltoimeid molekulaarselt testidel pole ja tüsistusi testi tegemisest ei teki.

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Testid FICDx ja FM Liquid on heaks kiidetud FDA poolt erinevate kasvajatüüpide ülegenoomseks profileerimiseks. Euroopa Liidus vastab vastab FoundationOne® test EU IVD direktiivile 98/79C. Taotluses pole täpsustatud kas ka FM Liquid test vastab EU IVD direktiivile Foundation One Liquid kodulehel toodud tehnilises spetsifikatsioonis pole CE IVD märgistust ära toodud (9)

#### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

FICDx ja FM Liquid testide võrdlus varasemate alternatiivsete meetodikatega on põhjalikult käsitletud punktis 3. Taotlusesse on toodud artiklid, kus on uuritud eelnevate meetodikatega mutatsioon negatiivseks jäänud patsiente (3, 6, 7, 11). Kokkuvõtvalt võib öelda, et võrdluses varasemate meetodikatega nagu Sanger sekveneerimise ehk nn esimese põlvkonna sekveneerimisega, FISH analüüsiga või immunohistokeemilise uuringuga, on NGS meetodikal baseeruvad testid kordades tundlikumad. Mõnede kasutusel olevate meetodite reaalaajaPCR, digitaalne (*digital droplet*) PCR jne meetodite tundlikkus on samaväärne, kuid võimaldab samaaegselt määrata ühte või väheseid muutusi.

Põhiline NGS meetodika ja ka taotluses nimetatud FICDx või FM Liquid testide tugevus ja positiivne mõju seisneb suure hulga geenide või genoomsete ümberkorralduste samaaegses analüüsimises ühes testis väga suure tundlikkusega kui VAF on  $\geq 0,5\%$ . Eestis on ka praegu võimalik testida EGFR geeni mutatsioone, ALK fusioone, KRAS, NRAS, BRAF mutatsioone ning valmidus on testida ROS1 ümberkorraldusi ja MET amplifikatsioone. See nõuab erinevate meetodikate kasutamist ning mitmeid biopsialõike. Samas on Eestis olnud huvi MVRKV korral ALK fusioonide, KRAS, NRAS, BRAF muutuste ja ROS1 ümberkorralduste testimise suhtes väga vähene, kuid pole andmeid, kas see on olnud tingitud proovimaterjali puudumisest ja kordusbiopsia vajadusest või arstide teadmatusest.

Suurema hulga geenide samaaegne testimine võimaldab tõenäoliselt üles leida rohkem geenimuutusi ning rakendada vastavate geenimuutustele toimivat sihtmärkravi.

## **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Euroopa liidus kasutusel olevas juhendis ESMO Guidelines (1) on molekulaarne profileerimine soovitatud sõltuvalt geenist tase IA-III A. NCCN juhendis (2) on erinevate geenide testimine kategooriates 1-2. Mõlemas juhendis soovitatakse võimalusel kasutada laialdast molekulaarse testimise platvormi (ESMO tase III A, NCCN kategooria 2).

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Antud testide F1CDx ja FM Liquid puhul toimub kogu testimine välislaboris. Taotlusest ei selgu, kas uus taotletav teenus on ainult rakuvaba DNA põhine või hõlmab ka koe testimist. Koetestimise korral on vajalik koelõikude lõikamine parafiinplokist, mitmete parafiinplokkide korral on vajalik hinnata kasvajarakkude osakaalu. Koopiaarvu muutuste hindamisel võib testi sensitiivsus langeda kui kasvajarakkude osakaal on <25% (FoundationOne CDx™ Technical Information). Taotluses pole toodud patoloogide kaasamise vajadust.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja Testid teostatakse välislaboris

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks :

Testi õnnestumise korral testitakse patsienti 1 kord. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus puudub, kuid koetestimise korral on vajadus kaasata vastavate haiglate patoloogiateenistused.

9.5. Teenuseosutaja valmisolek

## **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotluses on nimetatud kahe haigla TÜK-i ja PERHi onkoloogide kogemust Eestis Foundation One testidega, kuid kogemus puudutab koetestimist. Pole märgitud kogemuse olemasolu rakuvaba DNA testimisega FM Liquid testiga. Samuti pole täpsustatud, milline oli 50 testi puhul testide õnnestumise %, kui paljudel patsientidel muutusi tuvastati, kui paljudel patsientidel muutus testi tulemusel ravivalik.

## **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Tervishoiu teenust vajavate isikute arv MVRKV juhtude osas 4 aasta lõikes on adekvaatne.

## 12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule Pole

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule Pole

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Asendab EGFR geeni ja ALK fusiooni testimise, kuid ALK testimist on kasutatud alla~ 10 juhtu aastas

BRAF KRAS NRAS geenide testimine võimalik, kuid puuduvad andmed, et oleks testitud patsiente MVRKV juhtudel

ROS1 ja MET amplifikatsiooni testimine valmidus olemas FISH testiks

PD-L1 testimine patoloogide poolt IHC meetodil jääks alles

TMB testimine arendamisel, MSI määramise võimalus olemas.

Taotluses pole toodud andmeid teenuse maksumuse kohta. Tuleb arvestada, et taotletav(ad) teenus(ed) ei asenda haigekassa koode 66610, 66637 ja 66618 nagu on taotluses märgitud punktis 11.2. Asendus toimub ainult MVRKV patsientidele varasemalt tellitud teenuste mahus: EGFR geeni muuutuste määramise ja ALK geeni fusiooni määramise osas.

Kuna antud haigekassa koodid on meetodikapõhised, siis antud koodid on seotud paljude teiste haiguste diagnostikaga ning ei saa tõlgendada, et kõik need koodid asendatakse uue teenuse poolt.

Kood 66610 Biomarkeri (patogeeni, geneetilise või somaatilise mutatsiooni) määramine *real-time-PCR*-meetodil

Kood 66637 Interfaasi FISH histoloogilisest materjalist lümfo- ja müeloproliferatiivsete haiguste kahtluse korral

Kood 66618, mutatsioonanalüüs sekveneerimisega

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Ei oska hinnata

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Pole

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Pole

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele Pole

**13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

*Taotluses pole märgitud, et oleks vajadust patsiendi omaosaluse järgi.*

**14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

*Pole kohaldatav*

**15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

*Pole kohaldatav*

**16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

*Pole vajalik*

**17. Kokkuvõte**

Uut teenust soovitakse kasutada levinud MVRKV patsientide kasvajate molekulaarses diagnostikas. Kuni 50% MVRKV juhtudest võib kasvajakoes esineda somaatilise mutatsioon, mille esinemisel võib olla võimalik kasutada vastavat sihtmärkravi. Kokkuvõtvalt võib öelda, et uute NGS meetodika põhiste molekulaarse profileerimise testide kasutuselevõtt on rahvusvaheliste ravijuhendite (ESMO, NCCN) järgi soovitatav, kuid puuduvad välja töötatud juhised, mis nõuetele peavad testid vastama. NGS põhiste meetodikate tugevus seisneb suure hulga geenide või genoomsete ümberkorralduste samaaegses analüüsimises ühes testis kõrge tundlikkusega. NGS meetodika põhiste testide miinuseks on nende tunduvalt kallim hind.

Rakuvabade testide kasutamine molekulaarseks profileerimiseks on patsiendile mugavam ja väldib kordusbiopsiate vajaduse, kuid rahvusvaheliste juhendite järgi pole olemas kindlaid standardeid, millest testi või meetodika valikul lähtuda. FM Liquid test võimaldab määrata muutusi vähemates geenides kui FICDx (70 geeni vs 324 geeni). Kuigi FM Liquid testi valideerinud uuringu järgi (8) on antud testi rakuliinidega testides väga head sensitiivsuse ja spetsiifilisuse näitajad, tuvastab FM Liquid võrreldes FICDx testiga u. 75% koetestis leitud muutustest. Seega võiks eelistada siiski koetestimist.

**18. Kasutatud kirjandus**

1. Planchard et al., Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018 Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
2. NCCN Guidelines Version 4.2019, 04/29/19 Non-Small Cell Lung Cancer – NSCLC
3. Drilon et al., Clin Cancer Res. 2015 August 15; 21(16): 3631–3639. Broad, hybrid capture-based next-generation sequencing identifies actionable genomic alterations in “driver-negative” lung adenocarcinomas doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2683.
4. Rozenblum, et al 2016 Journal of Thoracic Oncology Vol. 12 No. 2: 258-268 Clinical Impact of Hybrid Capture–Based Next-Generation Sequencing on Changes in Treatment Decisions in Lung Cancer <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.021>
5. Lin et al., J Thorac Oncol. 2017 May ; 12(5): 872–877. ROS1 fusions rarely overlap with other oncogenic drivers in non-small cell lung cancer doi:10.1016/j.jtho.2017.01.004.

6. Lim et al., *Oncotarget*. 2016 Apr 26;7(17):24172-8. Genomic profiling of lung adenocarcinoma patients reveals therapeutic targets and confers clinical benefit when standard molecular testing is negative. doi: 10.18632/oncotarget.8138
7. Ali et al., *The Oncologist* 2016;21:762–770 Comprehensive Genomic Profiling Identifies a Subset of Crizotinib-Responsive ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Not Detected by Fluorescence In Situ Hybridization
8. Clark et al., *J Mol Diagn* 2018, 20: 686e702; <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2018.05.004>
9. FoundationOne CDx™ Technical Information: [https://assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/6Rt6csmCPuaguuqmg2iY8/2ab201a51f5943efe36a4b420210ad9e/FoundationOne\\_CDx\\_Technical\\_Information.pdf](https://assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/6Rt6csmCPuaguuqmg2iY8/2ab201a51f5943efe36a4b420210ad9e/FoundationOne_CDx_Technical_Information.pdf)
10. Kuderer, et al. Comparison of 2 Commercially Available Next-Generation Sequencing Platforms in Oncology. *JAMA Oncol*, 2017 10.1001/jamaoncol.2016.4983
11. Hart et al., 2016 Missed Clinical Benefit due to False Negatives in Testing for EGFR T790M Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. DOI: 10.1016/j.ctarc.2016.08.010