

Tere,

Vastuseks Haigekassa kirjale 1. veebruar 2019 nr 3-15/37268-2 saadan Teile vastused taotlusele nr 1335 „Levinud mitteväikerakk-kopsuvähi molekulaarne profileerimine“.

- Kui suur on haigete osakaal, kes sihtmärkravist kasu saaksid? Marquart, et al Estimation of the percentage of US patients with cancer who benefit from genome-driven oncology, JAMA Oncology 2018 läbilõikelise rahvastikupõhise uuringu andmetel saavad genoomiuuringute põhinevatest preparaatidest kasu vaid 5-7% metastaatilise vähiga patsientidest.

EOÜ:

- Kõigi rahvusvaheliste ravijuhiste järgi tuleks molekulaarne profileerimine NSCLC adenokartsinoomiga patsientidel teostada. Molekulaarne profileerimine tähendab muuhulgas testimist EGFR ja ALK suhtes, mõlema märklau spetsiifiline ravi on Eestis Haigekassa vahendusel kättesaadav. Küsimus on, kas testida järjestikku või samaaegselt samast proovist, ja lisaks EGFR (esineb umbes 10-15% patsientidel) / ALK (esineb umbes 5% patsientidest) saada vastus ka teiste harvem esinevate mutatsioonide kohta (BRAF, ROS1, RET, MET, mis kokku esinevad ka umbes 5% patsientidest). Seega väide, et kasu saavad vaid 5-7% patsientidest on juhul kui EGFR ja ALK on juba testitud. Antud taotluse sisuks on üks test, mis kataks ära kogu NSCLC adenokartsinoomiga patsientide geneetilise testimise (st asendaks ka praegu toimivat järjestikust testimist, kus kõigepealt testitakse EGFR suhtes ja kui seda muutust ei esine, siis ALK suhtes).
- Kirjaga on kaasas 2 posterit, kus kirjeldatakse FMI/Flatiron'i andmeid NSCLC populatsiooni kohta

Singal, et al. Analyzing Biomarkers of Cancer Immunotherapy Response Using a Real-World Clinico-Genomic Database. ESMO IO 2017

Barlesi, et al. Treatment Patterns and Overall Survival Following Biomarker Testing in Real-World Advanced NSCLC Patients. WCLC 2018

- Millistel tingimustel plasmatesti kasutatakse? ESMO juhtnööride alusel määratakse esmalt tuumori histoloogia, milleks on vajalik biopsia. Razavi et al näitab, et tuumorikoe analüüs geenimutatsioonidele on sensitiivsem kui plasmatest, mistõttu oleks täpsem teha vastav analüüs tuumorikoest. Kuna testi väärtus seisneb eeskätt ravivalikus ja mitte niivõrd varases avastamises, on oluline eeskätt testi sensitiivsus (mis tundub olevat kõrgem tuumorikoe analüüsil) ja mitte teostamismugavus.

EOÜ: EOÜ poolt juba esitatud taotluses Tabelis 1 on ära toodud FMI-Liquid testi spetsiifilisus, PPV, ja tundlikkus erinevate geenimuutuste kohta ja muutuste sageduste kaupa. Esitame lisaks täisartikli, kus kogu valideerimis protsess on täpsemalt kirjeldatud (Clark Journal of Molecular Diagnostics 2018). Maailmas on kasutusel väga palju erinevaid analüüsi tüüpe ja meetodikaid geenimuutuste määramiseks vereproovist (nn raku vaba DNA, ingl *cell free DNA*), mille tundlikkus ja spetsiifilisus varieeruvad suuresti. Meie poolt esitatud andmed tõestavad, et FMI-Liquid testi sensitiivsus on võrdväärne tuumorikoe kasutamisega.

- Millised on testi diagnostilised omadused? Kas ja kuidas arvestatakse haigete käsitluses testide piiratud tundlikkuse ja spetsiifilisuse võimalusega? Kuidas sõelutakse välja valepositiivsed, milline on valenegatiivsete osakaal? Taotluse kokkuvõttes märgitakse, et FMI tehnoloogia on valideeritud ja võimaldab väga hea tundlikkuse ning spetsiifilisusega määrata kõiki kliiniliselt olulisi geenimuutusi, testi sensitiivsus ja spetsiifilisus 95-99%. Viiteartiklit Clark, et al 2018 ei õnnestunud leida. Samas on kirjas, et kuna test on valideeritud nii FDA kui EL vastavate ametkondade poolt ja sobib kliiniliseks kasutamiseks, siis täpsemaid andmeid testi valiidsuse kohta ei esitata. Vajalikud tootja ja sõltumatute uuringute andmed diagnostilise testi omaduste (sensiivsus, spetsiifilisus, PPV, NPV) kohta.

EOÜ edastab tootja poolt esitatud vastused on toodud allpool:

1. Tootja poolt on esitatud Foundation One testi tehniline info, sh sensitiivsus, spetsiifilisus, PPV, NPV).

2. F1CDx ja FM Liquid testide analüütiline ja kliiniline valideerimine on kajastatud järgmistes publikatsioonides:

- F1CDx: Yali, et al. Clinical and analytical validation of an FDA approved comprehensive genomic profiling (CGP) assay incorporating multiple companion diagnostics for targeted and immunotherapies. ESMO 2018, poster
- F1Liquid: Clark, et al. The Journal of Molecular Diagnostics, 2018

3. Kuidas sõelutakse välja valepositiivsed vastused?

- The F1CDx variant calling pipeline imposes a filter based on MAF of ≥ 0.10 for indels in homopolymer regions to reduce the likelihood of calling false positives resulting from artifacts introduced by the technology. A summary of Positive Percent Agreement (PPA) and Negative Percent Agreement (NPA) is provided in Table 5 of the F1CDx technical specifications on page 13.

- For F1Liquid, the FoundationACT (previously called F1Liquid testile) validation paper (Clark, et al, 2018 publication) describes the concordance with orthogonal assays run on the same cfDNA samples. In this validation paper no false positives were detected. The method for ascertaining false positives is described in the methods section of this validation paper.

- "For positive predictive value (PPV) analysis, each called variant was classified as a TP if a matching alteration was detected in the reference sample or as a false positive (FP) if a matching alteration was not detected. PPV was calculated as follows: $TP / (TP + FP)$." The supplementary tables S3 and S5 available in the Clark et al publication might help to explain how this was done.

4. Kui suur on valenegatiivsete vastuste määr?

- Concordance data (PPA and NPA) for F1CDx is described in the technical specifications .

- For F1Liquid, please reference the analytical validation paper (Clark, et al, 2018).

- Kuidas hakkab teenus toimima Eestis?

EOÜ: tootja poolt esitatud lisategevusjuhised kirjeldamaks tellimisprotsessi Eestis on lisatud.

- Palutakse täiendada tõenduse ülevaadet. Kas on olemas võrdlusrühmaga uuringud?

EOÜ: esitatud on täiendavad publikatsioonid, nii täisartikli kui postrina, ning tootja poolt koostatud tehniline info. Erinevate NGS testide võrdlevaid uuringuid (heat-to-head) ei ole NSCLC näidustusel tehtud, on olemas 1 võrdlusuuring FMI vs Guardant 360:

□ N. Kuderer, et al. Comparison of 2 Commercially Available Next-Generation Sequencing Platforms in Oncology. JAMA Oncol, 2017 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5824236/>)

FMI vastus sellele publikatsioonile on leitav: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4556029/>

Lisan kirjale 2 publikatsiooni, mis kirjeldavad FMI ülegenoomset profileerimist NSCLC näidustusel võrdluses PCR-il baseeruva "hotspot" testidega:

□ Rozenblum, et al. Clinical Impact of Hybrid Capture–Based Next-Generation Sequencing on Changes in Treatment Decisions in Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology, 2017

□ Drilon, et al. Broad, hybrid capture-based next-generation sequencing identifies actionable genomic alterations in “driver-negative” lung adenocarcinomas. Clin Cancer Res. 2015

- Kuidas mõjutab uus test ravimite kasutamist?

EOÜ: FMI-Liquid test võimaldab kasutada säästlikult aega ja koematerjali ning asendada järjestikune testimine samaaegse testimisega. Kopsuvähi patsientidel on kõige sagedasem tuumorimaterjal bronhoskoopia materjal, see tähendab, et materjali on piiratud hulgal. Alates 2019 on Haigekassa poolt rahastatud pembrolizumab patsientidele PD-L1 >50%, see eeldab PD-L1 määramist kasvajakoes (immunohistokeemiliselt, vere kasutamine siin pole võimalik). Ei ole harv olukord, kus koematerjali oli piisavalt, et kinnituks kopsuvähi diagnoos, kuid ei ole piisavalt immunohistokeemiliseks uuringuks. Geenitesti tegemine eeldab vähemalt 100 kasvajakoe esinemist koematerjalis. On üsna sage, et geeni testide EGFR ja ALK määramiseks, tuleb võtta kordusbiopsia. Vereproovi kasutamine täiendava võimalusena geneetiliste muutuste määramiseks on oluliselt mugavam nii patsiendile kui kulusäästvam tervishoiule.

Lugupidamisega,
Kersti Oselin - PERH