

F1Heme testiga on lisaks muutustele kasvaja DNA-s võimalik määrata ka muutusi kasvaja RNA-s. RNA analüüs aitab tuvastada geenifusioone, mida muude meetoditega määrata ei saa.

F1 testid võimaldavad ühemomentselt määrata suurt hulka geenimuutusi kasvajakoes.

Üksikanalüüsid ehk *hotspot* testid määravad vaid ühte kindlat DNA muutust, kindlat muutust eksonis või sagedamini muteerunud regiooni teatud vähigenides. Sellised testid ei ole kuigi täpsed ja jätavad diagnoosimata teised kliiniliselt olulised muutused geenides.

Täna kasutusel olevad testid annavad küll vastuse (positiivne või negatiivne), kuid ei interpreteeri tulemust olemasoleva teaduskirjanduse valguses, ei anna viiteid antud geenimuutusega seotud sihtmärkravimitele, ravimuuringutele.

Hotspot testidega ei saa määrata selliseid kompleksseid biomarkereid nagu kasvaja mutatsioonide koormus (TMB) ja mikrosatelliitide ebastabiilsus (MSI), mis ennustavad vastust immuunravile.

Kasutusel olevad molekulaarsed testid annavad limiteeritud ülevaate geenimuutustest vähikoos ja seetõttu jäävad potentsiaalselt efektiivsed ravivõimalused kasutamata.

- Kas taotletav teenus sisaldub Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes? Millistel näidustustel? Palume esitada vastavad viited.

Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018 (<https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/metastatic-non-small-cell-lung-cancer>) soovivad NGS meetodit kasutada metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi molekulaarseks diagnostikaks ja haiguse monitoorimiseks.

ESMO soovitab NGS meetodit kasutada nii NTRK-fusioon kui MSI diagnoosimiseks. (C. Marchio, M. Scaltriti, M. Ladanyi, et al. *ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. Annals of Oncology 30: 1417–1427, 2019. doi:10.1093/annonc/mdz204.*

C. Luchini, F. Bibeau, M. Ligtenberg, et al. *ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. Annals of Oncology 30: 1232–1243, 2019. doi:10.1093/annonc/mdz116).*

IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) 2018 kopsuvähi molekulaarse testimise ravijuhised soovivad eelistada laiapõhjalist NGS testi ühe geeni testile. See soovitus on tõenduspõhine ja baseerub 5 uuringul ([https://www.jto.org/article/S1556-0864\(17\)33071-X/fulltext#sec6.6](https://www.jto.org/article/S1556-0864(17)33071-X/fulltext#sec6.6))

Alates 2018 on FoundationOne testid lisanud oma juhistesse erinevad riigid, sh Saksamaa. AGO MAMMA 2018 *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer*, soovivad F1 teste kasutada III kategooria tõenduspõhisusega prognostilise testina metastaatilise haiguse korral (lk. 145-146)

https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/EN/Gesamt_PDF_English/Updated_Guidelines_2018.pdf

Lisaks Euroopa ravijuhistele, kasutavad onkoloogid igapäevaselt ka NCCN ravijuhiseid. NCCN ravijuhised (version 3.2020) mitteväikrakk-kopsuvähi näidustusel soovivad kasutada laia NGS paneeli molekulaarseks ja biomarkerite analüüsiks (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).

Kopsuvähi molekulaarsel testimisel soovivad NGS meetodit kasutada nii Ameerika Patoloogide Kolledži (*College of American Pathologists*), Rahvusvahelise Kopsuvähiuuringute Assotsiatsiooni (*International Association for the Study of Lung Cancer*) kui ka Molekulaarpatoloogia Assotsiatsiooni (*Association for Molecular Pathology*) juhised (<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.12.001>)

Kanada juhised (2019) soovivad molekulaarsel testimisel onkoloogias kasutada NGS meetodit (<https://doi.org/10.3747/co.26.4731>).

FDA on registreerinud antud hetkel F1 CDx testi 19 vähipaikme testimiseks ehk tegemist on nn *companion diagnostic*´iga (<https://www.fiercebiotech.com/medtech/foundation-medicine-nets-19th-companion-dx-approval-for-novartis-aspiring-breast-cancer>).

- Taotluses on välja toodud AS ITK, SA TÜK ja SA PERH kogemus Eestis FoundationOne® kasvaja koeproovist teostatava testi (CDx) osutamisel.

Lisaks on tänaseks kogemus F1 testide kasutamisel ka SA Tallinna Lastehaiglal

- Kas sarnane kogemus on ka ülejäänud kahe testi (Liquid ja Heme) osutamisel?

Jah, testide kasutamise proportsioonid on 50% F1CDx, 20% F1Liquid, 30% F1Heme.

F1 Heme on valiktest hematoloogiliste kasvajat ja sarkoomide diagnoosimisel.

F1 Liquid on valiktest juhul, kui kasvajakude on liiga vähe või koeproovis pole piisavalt kasvajakke või haiguse progressiooni järgselt

- Milline oli osutatud 80 testi osas õnnestumise protsent?

Kommertsiaalsetel testidel on õnnestumise protsent 100%. Nendel juhtudel, kui koeproovist ei ole olnud võimalik tulemust määrata (~20%, mittekvaliteetne või vähene koematerjali hulk), saadetakse laborisse võimalusel kas uus koeproov või vedelbiopsia ehk vereproov rakuvaba DNA analüüsimiseks. Kordustesti kulu katab tootja.

- Kui paljudel patsientidel muutusi tuvastati?

Analüüsitud andmed on olemas Roche toetatud projektis (projekt toimus nov-dets 2017) osalenud 35 patsiendi kohta. Kokkuvõtte kirja lisas.

Ülejäänud juhtudel on tegu kommertsiaalsete testidega, mistõttu puudub neil juhtudel konsolideeritud statistika.

- Kui paljudel patsientidel muutus testi tulemusel ravivalik?

Roche toetatud testseerias osalenud 35 patsiendil tuvastati mingit sorti molekulaarseid muutusi kõigil patsientidel. Ravisoovitusi said 29 patsienti (83%), kellest 34% (12 patsiendil) oli ravisoovituse FDA poolt samal näidustusel registreeritud ravimi osas ja 80% (28 patsienti) said ravisoovituse FDA heakskiiduga ravimitele teistel kasvajakvormidel ehk mutatsioonipõhise (agnostiline) ravi.

Alates 2019 aastast on Euroopa riikides, s.h. Eestis, väljastatav raport Euroopa Raviametis registreeritud ravimite põhine.

- Taotluses on välja toodud Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute prognoos esimese aasta kohta. Palume lisada prognoos ka 2.-4. aastaks.

Vähihaigestumus Eestis on püsinud viimastel aastatel stabiilsena, seega eeldatav antud tervishoiuteenust vajavate isikute prognoos kehtib ka järgnevate aastate kohta, prognoositav tervishoiuteenust vajavate isikute hulk 2.-4. aastal kuni 100 isikut, teenust osutatakse üks kord ühele isikule.

- Taotluses on välja toodud, et teenus asendab olemasolevaid teenuseid koodidega 66641, 66618, 66617, 66616, 66635, 66639, 66638, 66637 ja 66804. Palume välja tuua iga asendatava teenuse kohta mahud (teenuse osutamise korrad), mis uue teenuse jõustumise korral ära jäävad.

Arvestades seda, et taotletava tervishoiuteenusega on võimalik saada ühemomentselt loetletud testidega saadav info, siis võib iga teenus koodidega 66641, 66618, 66617, 66616, 66635, 66639, 66638, 66637 väheneda kuni 100 juhtu. Test ei asenda täielikult koodi 66804, millega kodeeritakse PD-L1 testimist.

Teatud juhtudel asendab PD-L1 määramist teenuses sisalduv kasvaja mutatsiooni koormuse (TMB) määramine.

- Palume täpsustada, kas teenus asendab PD-L1 testimist (kood 66804) või tuleb PD-L1 testimine siiski paneeltestimisele lisaks?

Teenus ei sisalda PDL1 testimist.

FoundationOne testid määravad kasvaja mutatsiooni koormust (TMB), mis viitab immuunravi sobilikkusele.

- Palume täpsustada, kas patoloogi poolt teostatav koeproovi ettevalmistav töö on teenuse hinna sees või kodeeritakse patoloogi töö ravijuhule juurde.

Patoloogi poolt teostatav koeproovi ettevalmistav töö sisaldub teenuse hinnas, eraldi juurde ei kodeerita.

- Milline on sihtmärkravi ja kuidas on see rahastatud?

Sihtmärkravimite alla kuuluvad medikamentoossed vähiravimid, mis selektiivselt ja spetsiifiliselt mõjutavad sihtmärke kasvajarakkudes (kasvaja arenguks, kasvuks ning levikuks vajalikke spetsiifilisi DNA muutuseid või valke).

Sihtmärkravimid võivad:

- välja lülitada signaale, mis võivad viia kasvajarakkude kasvamise ning paljunemiseni
- takistada kasvaja eluks vajalike uute veresoonte teket
- tappa kasvajarakke:
 - muutes valke kasvajarakkudes
 - transportides kasvajarakkudeni neid hävitavaid aineid
 - aktiveerides inimese immuunsüsteemi, et see ise hävitaks kasvajarakke

Eesti Haigekassa poolt kompenseeritakse sihtmärkravimeid nii läbi Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kui ka Eesti Haigekassa soodusravimite loetelu.

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus sisaldub sihtmärkravimites trastuzumab, pertuzumab, trastuzumabemtansiin, erlotiniib, gefitiniib, afatiniib temsirolimus, daratumumab, denosumab, rituksimab.

Soodusravimite loetelus letrosool, anastrosool, eksemestaan, tamoksifeen, dabrafeniib, trametiniib, ibrutiniib, imatiniib, nilotiniib, dasatiniib, bosutinib, midostauriin, pasopaniib, sunitiniib, aksitiniib, sorafeniib, kabosantiniib, everoliimus, ruksolitiiniib, olapariib, nintentaniib, tseritiniib, osimertiniib.

Soodusravimite ja tervishoiuteenuste loetelus olevaid ravimeid kompenseeritakse määrusega ettenähtud juhtudel. Kui taotletava teenuse abil leitakse potentsiaalne sihtmärkravi määrustes kehtestamata juhtudel, toimub ravi rahastamine kas läbi omaosaluse või ka nt läbi SA Hille Tänavsuu Vähiravifondi „Kingitud Elu“.

1. Oken, M.M., et al., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J >Clin Oncol, 1982. 5(6):p.649-655