

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Tartumaa, Tartu linn, Tartu linn, L. Puusepa tn 8, 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	██████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	onkoloogia@gmail.com
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Gerli Kuusk
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	██████████
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Kasvaja molekulaarne profileerimine raviperspektiivsel patsiendil sõltumata vähi paikmest.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu kaugelearenenud kasvaja kompleksne genoomi analüüs (molekulaarne profileerimine) raviperspektiivsel patsiendil sõltumata vähi paikmest.

Tervishoiuteenuste loetellu lisamist taotletakse FoundationOne CDx, FoundationOne Liquid ja FoundationOne Heme testidele. Antud testid võimaldavad ühest koeproovist määrata kõikides pahaloomulise kasvajakasvatatud geenides enamlevinud 324 mutatsiooni tüüpi.

Kasvajaga seotud geenide teadaolev arv, mida on potentsiaalselt mõjutavad sihtmärkraviga, kasvab pidevalt. Kasvajavastase sihtmärkravi võimaluste arv järjest laieneb ning biomarkersuunatud sihtmärkravi sobivuse/ mittesobivuse hindamiseks on vajalik genoomsete muutuste testimine.

FoundationOne CDx on soliidtuumorite korral kasutatav järgmise põlvkonna sekveneerimise meetodil põhinev *in vitro* diagnostiline vahend (*Next –generation sequencing –based in vitro diagnostic device, NGS*).

FoundationOne Liquid analüüsib perifeerses veres kasvajakarudest eraldunud tsirkuleerivas DNAs esinevaid geenimuutusi.

FoundationOne Heme on sarkoomide ja hematoloogiliste kasvajakorral kasutatav järgmise põlvkonna sekveneerimise meetodil põhinev *in vitro* diagnostiline vahend (*Next –generation sequencing –based in vitro diagnostic device, NSG*).

FoundationOne CDx, FoundationOne Liquid ja FoundationOne Heme testide tulemused annavad infot selle kohta, kas antud konkreetse patsiendi kasvajakasvatases ravis saab kasutada sihtmärkravi ning ka selle kohta, milline ravimeetod võiks olla suurima efektiivsusega. FoundationOne CDx, FoundationOne Liquid ja FoundationOne Heme test võimaldab diagnoosida geenimuutused kiirelt ning ühemomentselt, mis omakorda hoiab kokku aega, representatiivset vähikutet ning alustada konkreetsele patsiendile sobiva raviga kiiremini. Lisaks testitakse biomarkeritest kasvaja mutatsioonide koormus (*tumor mutation burden, TMB*) ja mikrosatelliitide ebastabiilsus (*microsatellite instability, MSI*), mille alusel saab hinnata immuunravi sobivust.

Testi tulemused esitatakse raviarstile kommenteeritud, üksikasjalikult analüüsitud raportina, mille alusel on võimalik korrigeerida ja teha isikustatud raviotsuse sõltuvalt konkreetsetel patsiendil esineva kasvaja bioloogiast ja mistõttu võib saavutada parema ravitulemuse.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

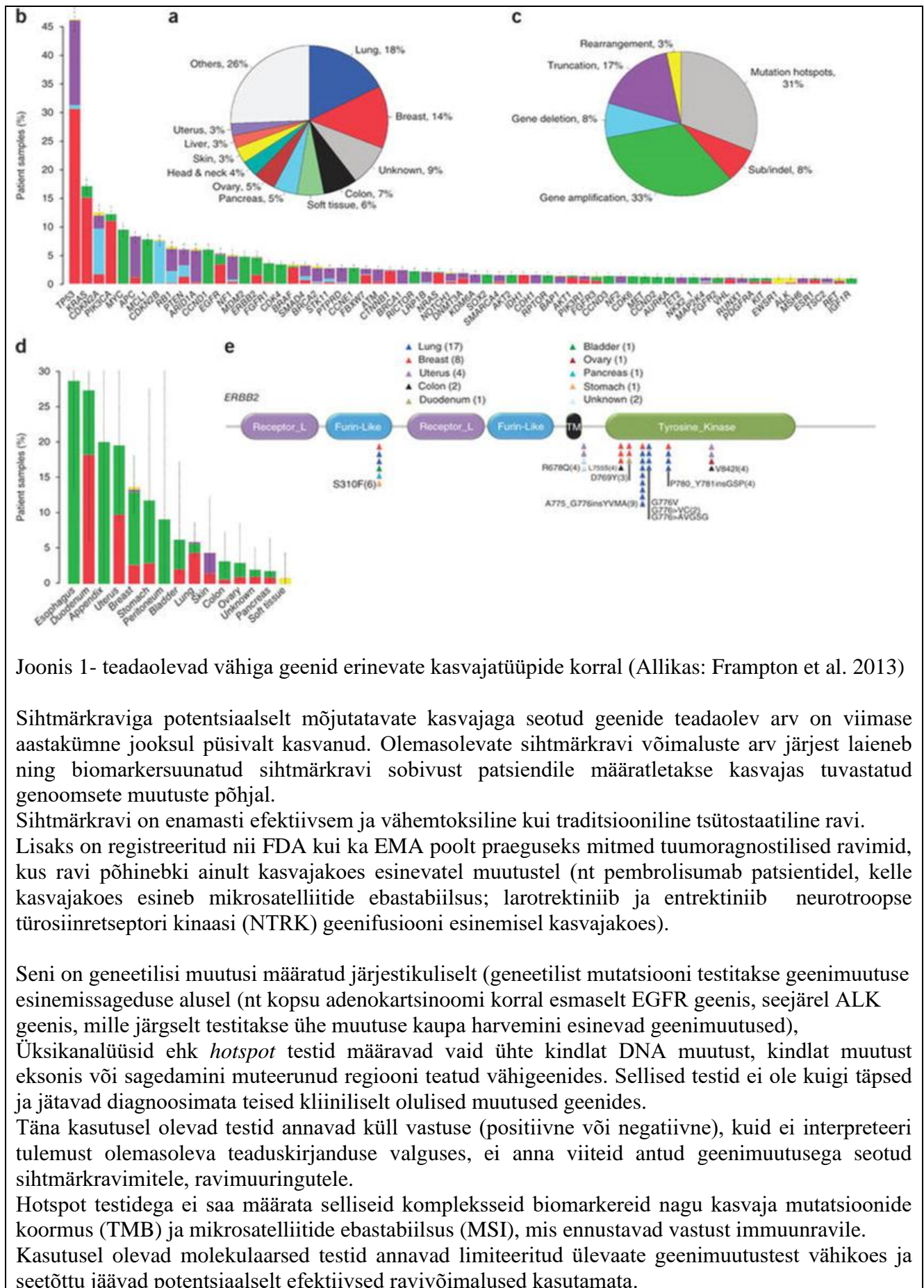
Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

NB! *Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.*

Kaugelearenenud pahaloomulise haigusega raviperspektiivsed patsiendid sõltumata vähi paikmest.

Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositakse Eestis igal aastal ~8800 uut vähijuhtu, 2016 a registreeriti esmasjuhte 8788. Umbes 50%-l patsientidest diagnoositakse lokaalne kasvaja, kuid ~20%-l (21.5 %-l patsientidest aastal 2016) esinesid kaugmetastaasid juba diagnoosimise ajal, lisaks võivad kaugmetastaasid tekkida ka algselt lokaalselt levinud patsientidel ja nendele patsientidel on näidustatud kasvajakasvatane süsteemravi. Kõikide kaugelearenenud kasvajakasvatate patsientide üldseisund ei võimalda

	kasvajavastase süsteemravi läbiviimist, seega kõik patsiendid antud tervishoiuteenust ei vaja.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C00 kuni C96
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus	
<i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositakse Eestis igal aastal ~8800 uut vähijuhtu, 2016 a registreeriti esmasjuhte 8788. Esmasjuhtude arv on pidevalt suurenenud.</p> <p>Eesti Vähiregistri andmetel umbes 50%-l patsientidest diagnoositakse lokaalne kasvaja, kuid ~20%-l (21.5 %-l patsientidest aastal 2016) esinesid kaugmetastaasid juba diagnoosimise ajal ja neile on näidustatud kasvjavastane süsteemravi, lisaks võivad tekkida kaugmetastaasid ka algselt lokaalselt levinud kasvajaga patsientidel.</p> <p>Ameerika Ühendriikides kasutusel oleva <i>National Cancer Institute`s Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)</i> andmetel diagnoositakse kauglearenenud kasvaja ~34%-l patsientidest.</p> <p>Enamike kauglearenenud kasvajate prognoos on halb, 5 aasta elulemus jääb alla 30%.</p> <p>Elulemuse parandamiseks on üheks meetodiks kasvajakoe molekulaarne profileerimine, mille alusel saab patsiendile määrata sobivaima (sihtmärk)ravi ja sellega oluliselt pikendada kauglearenenud kasvajaga patsientide elulemust.Seni on kasvajaid peamiselt iseloomustatud lähtuvalt kasvaja lähtekohast (nt kops, rinnanääre, jämesool, nahk). Üha rohkem põhineb kasvaja iseloomustamine aga hoopis kasvajas oleva geenimuutuse kirjeldamisel.</p>	



Joonis 1- teadaolevad vähiga geenid erinevate kasvajatüüpide korral (Allikas: Frampton et al. 2013)

Sihtmärkraviga potentsiaalselt mõjutatavate kasvajaga seotud geenide teadaolev arv on viimase aastakümne jooksul püsivalt kasvanud. Olemasolevate sihtmärkravi võimaluste arv järjest laieneb ning biomarkersuunatud sihtmärkravi sobivust patsiendile määratletakse kasvajas tuvastatud genomsete muutuste põhjal.

Sihtmärkravi on enamasti efektiivsem ja vähemtoksiline kui traditsiooniline tsütostaatiline ravi.

Lisaks on registreeritud nii FDA kui ka EMA poolt praeguseks mitmed tuumoragnostilised ravimid, kus ravi põhinebki ainult kasvajakoes esinevatel muutustel (nt pembrolisumab patsientidel, kelle kasvajakoes esineb mikrosatelliitide ebastabiilsus; larotrektiniib ja entrektiniib neurotroopse türosiinretseptori kinaasi (NTRK) geenifusiooni esinemisel kasvajakoes).

Seni on geneetilisi muutusi määratud järjestikuliselt (geneetilist mutatsiooni testitakse geenimuutuse esinemissageduse alusel (nt kopsu adenokartsinoomi korral esmaselt EGFR geen, seejärel ALK geen, mille järgselt testitakse ühe muutuse kaupa harvemini esinevad geenimuutused),

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 jätvad 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, ravimuringutele.

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 vähikoes ja seetõttu jäävad potentsiaalselt efektiivsed ravivõimalused kasutamata.

FoundationOne® CDx on vähikoe laiapõhjaline genoomi profileerimise teenus, mis kasutab järgmise põlvkonna sekveneerimise platvormi. FoundationOne® on CE märgistus alates veebruarist 2014. FoundationOne® CDx vastab Euroopa Liidus kehtestatud nõuetele IVD (*in vitro diagnostic*) Directive 98/79EC alusel. EU Authorized Representative on andnud testile CE IVD märgistuse, mis tähendab, et test on kliiniliseks kasutuseks kõlbulik.

FoundationOne® on diagnostiline vahend, mis kasutab NGS meetodit vähigenoomi profileerimisel ja annab raviarstile kompaktsed ja põhjalikult analüüsitud raporti, mille alusel saab arst teha infomeeritud raviotsuse. Teenuse osutamisel on vajalik vähikoest ekstraheeritud DNA, mida hinnatakse NGS meetodil ja saadud infot analüüsivad bioinformaatikud, kes koostavad lõpliku raporti raviarstile. Raport kajastab 324 vähiga seotud geeni proliferatsioonil saadud geenimuutusi, sh geenifusioone, mida tavatestidega on raskem tuvastada, biomarkerid nagu TMB ja MSI, mis annavad infot immuunravi sobivuse kohta. Samuti kajastub raportis info, millised ravimeetodid patsiendile ei sobi, millised kliinilised uuringud on vastavalt patsiendi elukohale relevantid. Lisaks on raportis analüüsitud leitud muutusi viimase teaduskirjanduse valguses ja antud ravisoovitusi ning juhitud tähelepanu võimalikele antud patsiendile sobivatele ravimuvõimalustele.

Kuna FoundationOne® CDx on võimalik diagnoosida geenimuutusi täpsemalt ja põhjalikumalt, võidakse nii saavutada täpsem ravi kui ka paremad ravitulemused.

Testi vastus jõuab raviarstini kahe nädalaga. Lisaks testitakse biomarkerid – TMB ja MSI, mis võimaldavad teha otsuse seoses immuunravi sobivusega.

Testi registreerimise aluseks on andmed (nii analüütilised kui kliinilised) viiest vähipaikmestkopsu-, kolorektaal-, munasarja-, rinnavähk ja melanoom.

Euroopas teostatakse testi (DNA isoleerimine, sekveneerimine, bioinformaatiline analüüs ja raporti koostamine) Foundation Medicine laboris Penzbergis, Saksamaal. Analüüsi raport edastatakse andmekaitset järgides testi tellinud arstile elektroonselt 10-14 päeva jooksul.

Eestis on FoundationOne® testi kasvaja koeproovi analüüsimiseks kasutatud alates aastast 2017 (analüüsi eest tasus aastatel 2017-2018 ravimifirma Roche Eesti OÜ, alates 2018. aastast on patsientidele uuring kättesaadav tasulise teenusena).

Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Selts (ESMO) Translational Research and Precision Medicine Working Group on geneetilise info alusel sihtmärkravi rakendamiseks välja pakunud vähi molekulaarse muutuse hindamise süsteemi Scale of Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT).

Kliinilised andmed, mis toetavad FoundationOne® CDx kasutust on analüütilise valiidsus, kliiniline valiidsus ja kliiniline kasutatavus (*utility*).

Diagnostilise testi analüütiline valiidsus kajastab testi võimet teostada mõõtmisi täpselt ja usaldusväärselt *in vitro* tingimustes. Testi analüütilist valiidsust iseloomustatakse läbi järgmiste kriteeriumide – sensitiivsus ja spetsiifilisus, reprodutseeritavus ja tulemuskindlus (*robustness*). FoundationOne® CDx test on läbinud laiaulatusliku analüütilise valiidsuse kontrolli protsessi.

Frampton uuring näitas, et testi tundlikkus võimaldas leida:

- 99% asendustest
- 98% insertsioone ja deletsioone
- 95% CNA-sid
- 90% geeni fusioonidest (99% ALK fusioonidest)

Diagnostilise testi kliiniline valiidsus kajastab võimet leida üles haigusspetsiifilised biomarkerid ja/või prognooside haiguse olemasolu, puudumist või riski. Kliinilise valiidsuse korral mõõdetakse järgmisi testi parameetreid – kliinilist tundlikkust ja spetsiifilisust, positiivset ja negatiivset

prediktiivset väärtust.

FoundationOne® CDx testiga on võimalik väga täpselt määrata geneetilisi muutusi, millel on otsene kliiniline mõju vähi diagnoosile.

FoundationOne® CDx kliiniline valiidsus on seotud kõigi bioloogiliselt ja kliiniliselt oluliste muutuste täpsel tuvastamisel ja sihtmärkravi võimalikkusel vastavalt ravijuhistele ka neil juhtudel, kui *hotspot* testidega on jäänud muutused tuvastamata.

Järgnevalt mõned näited FoundationOne® CDx kliiniline valiidsusest erinevate kasvaja paikmete korral (lühike ülevaade, tabel 1):

Tabel 1

Viide	Uuringu disain	Kasvaja tüüp	Sagedasemad leitud geenimuutused	Järeldused
Hirshfield et al. (2016)	Prospektiivne uuring haruldaste ja ravireftaktaarsete kasvajatega patsientidel (N = 100), kellel teostati FoundationOne® CDx analüüs	Günekoloogilised, n = 16 Rinnanääre, n = 14 Kõhunääre, n = 10 Sarkoom/Gastrointestinalne stromaalne tuumor, n = 10 Koolorektaal, n = 9 Urogenitaaltrakt, n = 8 Kilpnääre, n = 5 Ülemine seedetrakt, n = 5 Hepatobiliaarne, n = 4 Neuroendokriinne, n = 4 Nahk, n = 4 Tadmata algkoldega kasvaja, n = 3 Torakaal, n = 3 Muu, n = 3	≥1 geenimuutuse: 88 (96%) Sagedasemad geenimuutused: • <i>TP53</i> : 41% • <i>CDKN2A/B</i> : 22% • <i>KRAS</i> : 16% • <i>PIK3CA</i> : 15% • <i>PTEN</i> : 14% • <i>BRAF</i> : 7% Alustatud sihtmärkravi: 31 (35%) Sobilikud kliinilistesse uuringutesse: 2	<ul style="list-style-type: none"> FoundationOne® CDx analüüsi kasutamine haruldaste ja ravireftaktaarsete kasvajatega patsientidel viis sihtmärkravi alustamiseni rohkem kui ühel kolmandikul patsientidest Kaheksal patsiendil, keda hinnati sihtmärkravi tulemuslikku osas, saavutati haiguse stabilisatsioon kolmel, kahel tegemist haiguse progressiooniga, kahel osaline ravivastus
Ross et al. (2016)	Retsrospektiivne uuring, kus analüüsiti retsidiveerunud/ravirefraktaarsete patsientide (nii soliidtuumorid kui	Patiendid <i>BRAF</i> fusiooniga: Glioom, n = 15 Melanoom, n = 14 Mittetähtsakerakk-kopsuvähk (NSCLC) n = 8	<i>BRAF</i> fusioonid intaktse <i>BRAF</i> kinaasi domeeniga: 55/20,573 (0.3%) Sagedasemad muutused proovides, kuu	<ul style="list-style-type: none"> NGS aitab kindlaks teha haruldasi geenimuutusi suurel grupil erinevate kasvaja paikmetega patsientidel

	hematoloogilised kasvajakude FoundationOne® CDx ja FoundationOne® Heme testidega (N = 20,573)	Kolorektaal, n = 4 Pankreas, n = 3 Kilpnääre, n = 3 Rinnanääre, n = 2 Teadmata algkoldega kasvaja, n = 2 Söögitoru, pea- ja kaelapiirkond, eesnääre, pehmete kudede sarkoom, kõiki n = 1	esines <i>BRAF</i> fusioon: • <i>CDKN2A/B</i> : 29% • <i>TP53</i> : 22% • <i>PTEN</i> : 11% • <i>PIK3CA</i> : 9% • <i>PBRM1</i> : 7% • <i>APC</i> : 7% • <i>EGFR</i> : 7%	• Kahel patsiendil, kelle haigusjuhtu on kirjeldatud, saavutati ühel ravivastus, mis võimaldas resetseerida varasemalt mitteresetseeritav kasvaja ja teisel patsiendil saavutati samuti ravivastus
Klempner et al. (2016)	Retrospektiivne uuring erinevate kasvajapaikmetega patsientidel <i>BRAF</i> kinaasi domeeni duplikatsiooniga (N = 50,000), kelle kasvajakude uuriti FoundationOne® CDx analüüsiga. Ühe patsiendi ravitulemus esitatud haigusjuhu analüüsina	Pole kirjeldatud	<i>BRAF</i> kinaase domeeni duplikatsioon: 9 juhtu	•NGS võimaldab kindalaks teha kliiniliselt olulise geenimuutusena ja <i>BRAF</i> kinaasi domeeni duplikatsiooni erinevate kasvajapaikmete korral ja sellega alustada vastavat sihtmärkravi • Ühel patsiendil, kelle haigusjuhu analüüs esitati, saavutati osaline ravivastus kestvusega > 12 kuu
Frampton et al. (2015)	Retrospektiivne uuring patsientidel erinevate kaugelearenenud kasvajaga patsientidel, (N = 38,028), kellel teostati FoundationOne® CDx analüüs tavapärase kliinilise ravipraktika osana	Patsiendid, kelle esines muutus <i>MET</i> eksonis 14 Kopsu adenokartsinoom, n = 131 Teised kopsukasvajad, n = 62 Teadmata algkoldega kasvaja, n = 15 Muu paikme kasvaja, n = 7	muutus <i>MET</i> eksonis 14: 221/38,028 (0.6%)	NSG leidis muude testidega keeruliselt diagnoositava muutuse <i>MET</i> eksonis 14 erinevate kasvajatüüpide korral ja sellega võimaldas alustada sobiliku sihtmärkraviga • Kolmest patsiendist kolm, kelle raviefektiivsust

			muutus, millele on registreeritud vastav sihtmärkravi mõne teise kasvaja paikme korral <ul style="list-style-type: none"> • 51% potentsiaalse kliinilise ravimuringu kandidaat • 6% sobilikud ravimuringuks, kus sihtmärkravi efektiivsus teada ainult prekliiniliste andmete põhjal • 44% muutusi rakutsükli regulatsioonis • 31% muutusi <i>PI3K/AKT</i> rajal • 19% muutusi <i>MAPK</i> rajal • patsientide hulk, kes said geneetilise uuringu alusel sihtmärkravi: 18 (21%) • 7 patsienti said tavapraktikas kättesaadavat sihtmärkravi • 11 patsienti said ravi kliinilise uuringu raames 	kliiniliselt olulise ravivastuse
Schrock et al. (2017)	Prospektiivne uuring kopsu sarkomatoidse kartsinoomiga patsientidel, kellel teostatud FoundationOne® CDx analüüs (N = 125)	NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>TP53</i>: 73.6% • <i>CDKN2A</i>: 37.6% • <i>KRAS</i>: 34.4% • <i>CDKN2B</i>: 23.2% • <i>NF1</i>: 17.6% • <i>MET</i>: 13.6% • <i>EGFR</i>: 8.8% • <i>BRAF</i>: 7.3% • <i>HER2</i>: 1.6% 	<ul style="list-style-type: none"> • FoundationOne® CDx analüüs tuvastas potentsiaalseks sihtmärkraviks sobiva muutuse ja hindas TMB, millega saab pakkuda sihtmärkravi

			<ul style="list-style-type: none"> • <i>RET</i>: 0.8% 	patsientidel, kelle on diagnoositud halvasti diferentseerunud kasvaja <ul style="list-style-type: none"> • 9 patsienti said immuunravi või sihtmärkravi, Kolmel patsiendil haiguse progressioon, kolmel patsiendil stabiilne haigus, kolmel patsiendil osaline ravivastus
Ou et al. (2017)	Prospektiivne uuring järjestikustel patsientidel, kel diagnoositud kopsu adenokartsinoom (N = 8,551) ja kellel teostati FoundationOne® CDx analüüs	NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> • tehti kindlaks 15/8,551 (0.18%) juhtudest <i>HER2</i> TMD mutatsioon • samaaegne <i>HER2</i> TMD mutatsioon ja <i>HER2</i> amplifikatsioon 2 (13%) juhul 	<ul style="list-style-type: none"> • FoundationOne® CDx analüüs tuvastas <i>HER2</i> erinevaid muutusi, sealhulgas haruldasi ravitundlikke <i>HER2</i> TMD mutatsioone • neljast patsiendist, kelle hinnati raviefekti peale vastava sihtmärkravi alustamist, esines osaline ravivastus kahel, ühel kirjeldati olulist seisundi paranemist, ühel haiguse progressioon.
Ali et al. (2016)	Prospektiivne uuring levinud kopsu adenokartsinoomiga patsientidel (N = 1,070), kellel peale negatiivset FISH analüüsi teostati • FoundationOne® CDx analüüs	NSCLC	Kokku 47/1070 juhtudest (4.4%) esines <i>ALK</i> fusioon <ul style="list-style-type: none"> • <i>EML4-ALK</i> fusioon, n = 41/47 • atüüpiline <i>ALK</i> fusioon, n = 6/47 	FoundationOne® CDx analüüs tuvastas <i>ALK</i> inhibiitorravile tundlikke <i>ALK</i> fusioone plewinud kopsu adenokartsinoomiga patsientidel, kelle varasemalt teostatud FISH

				analüüs oli mutatsiooni osas osutunud negatiivseks <ul style="list-style-type: none"> • kirjeldatud 9 patsiendi ravivastust peale vastava sihtmärkravi alustamist, üks patsient saavutas täisravivastuse, 6 osalise ravivastuse, keskmine ravivastuse kestvus > 17 kuu (vahemikus: 5–28+)
Schrock et al. (2016)	Retrospektiivne analüüs kaugelearenenud NSCLC patsientidel teadaoleva <i>EGFR</i> ekson 19 deletsiooniga (N = 400), kellele teostati lisaks FoundationOne® CDx analüüs	NSCLC	Patsientide alagrupis, kelle varasemalt oli teostatud <i>EGFR</i> testimine (n = 77), 60 olid varasemalt klassifitseeritud korrektselt kui <i>EGFR</i> ekson 19 deletsiooniga, 17 olid valepositiivsed	<ul style="list-style-type: none"> • FoundationOne® CDx analüüs tegi kindlaks ravitundlikku <i>EGFR</i> eksoni 19 deletsiooni kaugelearenenud NSCLC patsientidel, kellele varasemalt teostatud mitte-NGS testid osutunud negatiivseks • Kahel patsiendil, kelle raviefekti kirjeldati, esines mõlemal osaline ravivastus kestvusega vsatalat 8 ja 9 kuud
Schrock et al. (2016)	Prospektiivne uuring <i>MET</i> eksoni 14 mutatsiooniga levinud kopsuvähi	NSCLC	Leiti mutatsioon <i>MET</i> eksonis 14 298 (2.7%) patsiendil, lisaks leiti kaasnevaid mutatsioone:	FoundationOne® CDx analüüs leidis <i>MET</i> ekson 14 mutatsioone kaugelearenenud

	patsientidel (N = 11,205), kellel teostati FoundationOne® CDx analüüs		<ul style="list-style-type: none"> • <i>MDM2</i>: 35% • <i>CDK4</i>: 21% • <i>MET</i>: 15% • <i>EGFR</i>: 6.4% • <i>KRAS</i>: 3% 	kopsuvähiga patsientidel <ul style="list-style-type: none"> • 8 patsiendi ravivastust sihtmärkravile on kirjeldatud: 2 saavutasid täisravivastuse, neljal osaline ravivastus, kahel haiguse stabilisatsioon
Pekar-Zlotin et al. (2015)76	Retrospektiivne uuring kopsu adenokartsinoomiga patsientidel (N = 51), kellel lisaks FISH ja IHC analüüsidele teostati ka FoundationOne® CDx analüüs	NSCLC	<i>ALK</i> - testimise tulemused FoundationOne® CDx analüüsil erinesid IHC and FISH tulemustest, FoundationOne® CDx analüüs tuvastas neljal juhust kuuel <i>ALK</i> positiivsuse	FoundationOne® CDx analüüsi tulemused erinesid FISH ja IHC testitulemustest levinud kopsu adenokartsinoomiga patsientidel <ul style="list-style-type: none"> • 2 patsiendil kirjeldatud ravitulemust, 1 <i>ALK</i>-positiivne patsient saavutas täisravivastuse kestvusega 18 kuud ja varasemalt <i>ALK</i>-negatiivseks hinnatud patsiendil püsis haiguse stabilisatsioon 6 kuud
Vaishnavi et al. (2013)	Prospektiivne analüüs levinud kopsu adenokartsinoomiga patsientidel, kelle tavapäraseid kliinilised testid ei olnud leidnud teadaolevaid geneetilisi muutusi (N = 36) ja kellele lisaks teostatud FoundationOne®	NSCLC	<i>NTRK1</i> fusioon: 5.6%	FoundationOne® CDx analüüs tuvastas uue, ravile tundlikku onkogeense <i>NTRK1</i> fusiooni levinud kopsu adenokartsinoomiga patsientidel <ul style="list-style-type: none"> • 1 patsiendil kirjeldatud ravitulemust sihtmärkravile: haiguse

	CDx analüüs			progressioon 3 kuu pärast
Levin et al. (2015)	Prospektiivne uurin rinnavähiga patsientidel, patsientidel (N = 6), kes saanud kapetsitabiini monoterapiaga või kombinatsiooniga taksaaniga järgneva kapetsitabiin monoterapiaga eelneva viie aasta jooksul ja kellel teostati FoundationOne® CDx analüüs	Rinnavähk	<p><i>CHEK2</i>: 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>PALB2</i>: 1 • <i>ATM</i>: 1 • <i>PIK3CA</i> mutatsioon: 2 • <i>FGFR1</i> amplifikatsioon: 1 • <i>MCL1</i> amplifikatsioon: 1 • <i>RBI</i> deletsioon: 1 • <i>MYC</i> ja <i>ZNF703</i> amplifikatsioonid : 1 • <i>CDH1</i> ja <i>GATA3</i> mutatsioonid: 1 	FoundationOne® CDx analüüs tuvastas homoloogse rekombinantsusega/kromatiini remodelleerumise-ga seotud geenides ER-positiivsetel, <i>HER2</i> -negatiivsetel rinnavähiga patsientel, antud geenimuutused ennustavad pikaajast ravivastust kapetsitabiinile
Johnson et al. (2016)	Retrospektiivne Ameerika Ühendriikide-põhine uuring, kus metastaatilise melanoomiga patsientide biopsiamaterjali uuriti kahe erineva FoundationOne® analüüsi	Melanoom	Osakaal patsientidest, kelle leitud geneetiline muutus ravile reageerinud patsientide hulgast: <ul style="list-style-type: none"> • V600BRAF: 5 (16%) vs. 9 (27%); <i>P</i> = .25 • mitte- 	FoundationOne® CDx analüüs tegi kindlaks TMB levinud melanoomiga patsientidel, TMB korreleerub ravivastusele PD-1/PD-L1 inhibiitoritega kahes sõltumatus kohordis

	<p>versiooniga (algne kohort N = 32; Valideerimise kohort N = 33)</p>	<p>V600BRAF: 3 (9%) vs. 1 (3%); $P = .29$ • <i>NRAS</i>: 5 (16%) vs. 6 (18%); $P = .78$ • <i>NF1</i>: 16 (50%) vs. 7 (21%); $P = .02$ • “Kolmik WT”: 4 (13%) vs. 11 (33%); $P = .05$ • <i>TP53</i>: 9 (28%) vs. 7 (21%); $P = .57$ • <i>MYC</i>: 2 (6%) vs. 4 (12%); $P = .41$ • <i>APC/CTNNB1</i>: 3 (9%) vs. 2 (6%); $P = .61$ • <i>IGF1R/HGF</i>: 4 (13%) vs. 2 (6%); $P = .37$ • <i>PTEN</i>: 4 (13%) vs. 5 (15%); $P = .76$ • <i>CDKN2A/CDK4/ CDK6/RB1</i> mutatsioonid: 14 (44%) vs. 19 (58%); $P = .27$ • <i>LRP1B</i>: 11 (34%) vs. 1 (3%); $P = .001$ Patiendid stratifitseeritud TMB alusel: • Kõrge (> 23.1 mutatsiooni/Mb): 27 • Keskmine(3.3– 23.1 mutatsiooni/Mb): 24 • Madal (< 3.3 mutatsiooni/Mb):</p>	
--	---	--	--

			14	
Kondrashova et al. (2017)	Retrospektiivne kohortuuring (N = 12) plaaatintundlike retsidiveerunud epiteelialsetel munasarjavähiga patsientidel, kellel teostatud FoundationOne® CDx analüüs	Munasarjavähk	Geneetilised muutused homoloogse rekombinantuses e-ga seotud geenides (kaasarvatud BRCA1, RAD51C ja RAD51D)	FoundationOne® CDx analüüs leidis sekundaartseid geneetilisi muutusi homoloogse rekombinantusega seotud geenides retsidiveerunud epiteelialse munsasrjavähiga patsientidel, antud muutused seostuvad tundlikkusega ravile PARP inhibiitoritega • 6 patsiendil hinnati ravivastust rukapariibile, neljal patsiendi haiguse progressioon, kahel stabiilne haigus raviefekti kestvusega vastavalt 9.6 ja 22.0 kuud
Elvin et al. (2017)	Retrospektiivne kohortuuring (N = 4,114) munasarjavähiga patsientidel, keel teostatud FoundationOne® CDx analüüs	Munasarjavähk	≥1 kliiniliselt olulise geenimuutuse BRCA geenis: 706 (17.2%) • Kõrge TMB 2.5% juhtudest ja and MSI 1% juhtudest	FoundationOne® CDx analüüs leidis lisaks BRCA mutatsioonile lisamutatsioone, mis võivad olle seotud ravirefraktaarsusega
Elvin et al. (2017)	Retrospektiivne kohortuuring (N = 125) patsientidel kaugelearenenud/retsidiveerunud heledarakulise munasarjavähiga patsientidel, kel	Munasarjavähk	• PIK3CA: 52.8% • ARID1A: 51.2% • TP53: 21.6% • ZNF217: 17.6% • ERBB2: 12.8% • KRAS: 8% • CCNE1: 7.2% • CRKL: 4.8%	• FoundationOne® CDx analüüs hindamaks kliiniliselt olulisi geenimuutusi ravi alguses võib anda olulist

	teostatud FoundationOne® CDx analüüs			informatsiooni valimaks korrektset sihtmärkravi <ul style="list-style-type: none"> • FoundationOne® CDx analüüs tegi kindlaks ühel patsiendil PIK3CA ja PTEN mutatsiooni, patsient sai 27 kuur ravi everoliimusega ilma kliiniliselt oluliste kõrvaltoimeteta ja kasvaja antigeeni 125 tase jäi ravi käigus madalaks
Ross et al. (2013)	Retrospektiivne kohortuuring (N = 48) munasarjavähiga patsientidel, kellel teostatud FoundationOne® CDx analüüs	Munasarjavähk	<ul style="list-style-type: none"> • <i>TP53</i>: 79% • <i>MYC</i>: 25% • <i>BRCAl/2</i>: 23% • <i>KRAS</i>: 16.6% • <i>NFI</i>: 14.5% 	FoundationOne® CDx analüüs ravirefraktarse munasarjavähiga patsientidel tegi kindlaks ootamatult suure hulga potentsiaalselt sihtmärkravile tundlikke muutusi ja sellega muuta raviotsuseid
Dagogo-Jack et al. (2017)	Teadmata algkoldega adenokartsinoomiga patsiendi (N = 1) haigusjuhu kirjeldus, kellel teostatud FoundationOne® CDx analüüs	Teadmata algkoldega kartsinoom	<i>MET</i> ja <i>CDK6</i> amplifikatsioonid samaaegse EGFR amplifikatsiooniga	FoundationOne® CDx analüüs tegi kindlaks muutused, mis viivad sihtmärkravi resistentsusele <ul style="list-style-type: none"> • Vastava sihtmärkravi korrigeerimisega saavutatud haiguse stabilisatsioon kuueks kuuks

Gay et al. (2017)	Retrospektiivne kohortuuring (N = 6,166) teadmata algkoldega kasvajaga patsientidel, kellel teostati FoundationOne® CDx analüüs	Teadmata algkoldega kartsinoom	<ul style="list-style-type: none"> •Leitud geneetilisi muutusi pole avaldatud TMB- kõrge (%): • lamerakuline kartsinoom: 23% • Muud moodi mitte kirjedatud maliigne kasvaja: 15% • Uroteeliaalne: 13% • Teadmata algkoldega kartsinoom: 11% • väikerakk-kartsinoom: 9% • teadmata algkoldega adenokartsinoom : 8% • Neuroendokriinne: 6% 	<ul style="list-style-type: none"> • FoundationOne® CDx analüüs tegi kindlaks suure hulga patsiente, kellel kasvaja on TMB-kõrge, TMB on biomarker, mis viitab tundlikkusele immuunravile • TMB-kõrge leiti uroteeliaalsetel kasvajatel, väikerakk-kartsinoomidel (23%) ja täpsemalt histoloogiliselt kirjeldamata kartsinoomide korral (15%). • Teadmata algkoldega kartsinoomidest 8%–11% TMB-kõrged
Ross et al. (2015)	Retrospektiivne kliiniline uuring, kus kasutati teadmata algkoldega patsientide kasvajakude (adenokartsinoom, N = 125; muu histoloogia, N = 75) ja teostati FoundationOne® CDx analüüs	Teadmata algkoldega kartsinoom	<ul style="list-style-type: none"> • <i>KRAS</i> substitutsioon, n = 40 • <i>CDKN2A</i> kaotus, substitutsioon, muu muutus, n = 37 • <i>MCL1</i> amplifikatsioon, n = 19 • <i>PIK3CA</i> substitutsioon, amplifikatsioon, n = 17 • <i>PTEN</i> kaotus, substitutsioon, muu muutus, n = 14 • <i>STK11</i> mutatsioon n = 13 	<ul style="list-style-type: none"> • Arvestades teadmata algkoldega kasvajate halba ravitulemust, võimaldab FoundationOne® CDx analüüs leida potentsiaalselt märklauda sihtmärkraviks, sellega vähendades näiteks raha- ja ajakulu, mis tekib otsides kasvaja algkollet ja ravides mittetoimiva mitte-

			<ul style="list-style-type: none"> • <i>RICTOR</i> amplifikatsioon, n = 12 • <i>BRAF</i> substitutsioon, n = 11 • <i>BRCA2</i> substitutsioon, muu mutatsioon, n = 11 • <i>ERBB2</i> substitutsioon, n = 9 • <i>ATM</i> substitutsioon, muu mutatsioon, n = 7 • <i>EGFR</i> substitutsioon, n = 6 • <i>ERBB2</i> amplifikatsioon, n = 6 • <i>NF1</i> kadu, muu mutatsioon, n = 6 • <i>MET</i> amplifikatsioon, n = 5 • <i>NOTCH1</i> substitutsioon, muu mutatsioon, n = 5 • <i>CCND2</i> amplifikatsioon, n = 4 • <i>FGFR1</i> substitutsioon, amplifikatsioon, fusioon, n = 4 • <i>FGFR2</i> substitutsioon, fusioon, n = 4 • <i>ALK</i> fusioon, n = 2 • <i>RET</i> fusioon/ substitutsioon, n = 1 <i>ROS1</i> fusioon, n = 1 	sihtmärkraviga <ul style="list-style-type: none"> • Tehti kindlaks 26 juba registreeritud sihtmärkravi võimaldavat muutus • Kokku 14 juhul esines muutus, millele ei ole sihtmärkravi • Ülejäänud muututustega patsiendid suunati kliinilisesse uuringutesse
Chung et al.	Tadmata	Tadmata	<i>EML4-ALK</i>	FoundationOne®

(2014)	algkoldega patsiendi (N = 1) haigusjuhu kirjeldus, kellel teostatud FoundationOne® CDx analüüs	algkoldega kartsinoom	fusioon	CDx analüüs tegi kindlaks mutatsiooni, mille tänu sai alustada vastava sihtmärkraviga esimeses raviliinis
Palma et al. (2014)	Tedmata algkoldega kartsinoomiga patsiendi haigusjuhu kirjeldus(N = 1) , kellele lisaks tavapärasele kasvajakoe analüüsidele teostatud FoundationOne® CDx analüüs	Tedmata algkoldega kartsinoom	<i>KRAS</i> G12V mutatsioon. EGFR ja ALK mutatsioonide puudumine ja MET amplifikatsioon	<ul style="list-style-type: none"> FoundationOne® CDx analüüs tegi kindlaks ootamatud geenimuutused ja see viis efektiivse sihtmärkravi alustamisele, mille efekt püsis üle 19 kuu
Singhi et al. (2017)	Prospektiive uuring pankrease duktaalse adenokartsinoomi-ga patsientidel (N = 3,170) , kellel tehti kindlaks ALK fusioon (n = 5) ja kes said vastavat sihtmäärkravi peale FoundationOne® CDx analüüsi.	Pankrease kartsinoom	<i>ALK</i> fusioon	<i>ALK</i> fusioonid on harvad, kuid siiski esinevad ka pankrease duktaalse adenokartsinoomi korral, võimaldades vastavat sihtmärkravi

Chmielecki et al. (2014)	Retrospektiivne Ameerika Ühendriikide põhine uuring, kus analüüsiti pankrese atsinaarse kartsinoomiga patsientide kasvajakude (N = 44) FoundationOne® CDx analüüsiga	Pankrease kartsinoom	<i>BRAF</i> ja <i>RAF1</i> : ~ 23% juhtudest, kõige sagedasem oli <i>SND1-BRAF</i> fusioon (n = 5)	<ul style="list-style-type: none"> FoundationOne® CDx analüüs tegi kindlaks patsiendid, kellele on olemas vastav sihtmärkravi ka pankrease atsinaarse kartsinoomiga patsientidel
--------------------------	--	----------------------	--	---

Diagnostilise testi kliiniline kasutatavus (*utility*) on defineeritud kui testi võime anda uut infot, mis muudab patsiendi käsitlust soodsas suunas. Kliinilise kasutatavuse peamised omadused on – tervisetulem, strateegia tulem, tõenäosuslikkus ja võrreldavus.

FoundationOne® CDx kliiniline kasutatavus korreleerub ravisobilike muutuste tuvastamisega, mida saab ravida kas EMA poolt registreeritud vähiravimitega, mis on registreeritud konkreetse vähitüübi või mõne muu vähitüübi (*off-label*) raviks või on kasutusel kliinilises uuringus.

Järgnevalt mõned näited FoundationOne® CDx kliinilisest kasutatavusest erinevate kasvajapaikmete korral (lühike ülevaade, tabel 2):

Tabel 2

Viide	Uuringu disain	Kasvaja tüüp	Sagedasema d leitud geeni-muutused	Pat sie nti de hul k	Tulemused
Hasle m et al. (2017)	Retrospektiivne uuring patsientidel 10 erineva vähipaikme korral (N = 36) vastava kontrollgrupiga (N = 36), kellel teostati FoundationOne® CDx analüüs	NSCLC, n = 22 Soolevähk, n = 16 Rinnavähk, n = 10 Pea- ja kaelapiirkond , n = 8 Kusepõis, n = 4 Kõhunääre, n = 4 Kolangiokart sinoom, n = 2 Maovähk, n = 2 Melanoom, n	<i>On-label</i> , n = 3 <i>Off-label</i> , n = 33	72	Personaalmehitsiin vs kontroll Keskmise progressioonivaba elumus: 22, 9 vs 12 nädalat (HR 0,47,, 95% CI; 0.29 -0,75 P= .002

		= 2 Munasarja- vähk, n = 2				
Kato et al. (2018)	Prospektiivne uuring Haruldasta Kasvajate Kliinikusse pöördunud patsientidest (N = 40), kellele tehti NGS (N = 33/40, suuremas osas (N = 31) FoundationOne® CDx analüüs	Castleman's disease, n = 4 Erdheim-Chesteri tõbi, n = 5 Seroosne munasarjavähk, n = 4 Basaalrakuline kartsinoom, teadmata algkoldega kartsinoom, Metaplastiline rinnavähk, seroos-papillaarne munasarjavähk kõiki n = 2 Adenoid-tsüstine kartsinoom, ameloblastoom, Ampulla Vateri kartsinoom, anaalkanali lamerakuline kartsinoom rinna angiosarkoom, kondrosarkoom, desmoid tuumor sarkoom, endometriaalne stromaalne sarkoom, munajuha kartsinoom, fibromüksoide sarkoom, glioblastoma	Sagedasemad leitud geenimuutused 33 patsiendil, n (%): • <i>TP53</i> : 15 (45.5) • <i>CDKN2A/B</i> , <i>FRS2</i> , <i>MDM2</i> , <i>RBI</i> , <i>KRAS</i> : kõiki 4 (12.1) • <i>MLL2</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>PTEN</i> , <i>SETD2</i> , <i>TERT</i> : kõiki 3 (9.1) • <i>AKT1</i> , <i>APC</i> , <i>ARID1A</i> , <i>ASXL1</i> , <i>BCOR</i> , <i>BRCA1</i> , <i>CCNE1</i> , <i>CDK4</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>EGFR</i> , <i>EWSR1</i> , <i>FANCC</i> , <i>FAT1</i> , <i>FBXW7</i> , <i>JAK1</i> , <i>MYC</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>PTCH1</i> , <i>SMARCA4</i> , <i>STK11</i> , <i>TERC</i> ; kõiki 2 (6.1) <i>EGFR</i> , <i>EWSR1</i> , <i>FANCC</i> , <i>FAT1</i> ,	40	Sihtmärkravi saanud patsiendid: Stabiilne haigus ≥ 6 kuu: 3/21 (14,3%) Haiguse progressioon: 6/21 (28,6%) Täisravivastus: 2/21 (9,5%) Keskmine progressioonivabaeelumus (vahemik): 19,6 kuud (0,99 kuni 26,1 + kuud)	

		multiforme, liposarkoom, Merkel rakuline kartsinoom, müoepiteeliaal - ne kartsinoom carcinoma, müksofibrosarkoom, emakakaela neuroendokriinne tuumor, ilma melanoom, tümoom, yolk sac`i tuumor; kõiki n = 1	<i>FBXW7, JAK1, MYC, NOTCH1, PTCH1, SMARCA4, STK11, TERC;</i> kõiki 2 (6.1)		
PRED ICTUSCD	Retrospektiivne uuring patsientidel 7 erineva kaugelearenenud soliidtuumori tüübiga (N = 347), kellele teostati FoundationOne® CDx analüüs	Rinnanääre, n = 60 Seedetrakt, n = 35 Urogenitaaltrakt, n = 22 Pea- ja kaelapiirkond, n = 16 Kopsu, n = 16 aju, n = 15 Nahk/melanoom, n = 11	<ul style="list-style-type: none"> • <i>CDKN2A</i>: 34 (18.9%) • <i>TP53</i>: 87 (48.3%) • <i>PTEN</i>: 19 (10.6%) 	180	Sihtmärkravi vs. mitte-sihtmärkravi: <ul style="list-style-type: none"> • täisravivastus/osaline ravivastus või haiguse stabilisatsioon: 34.5% vs. 16.1% ($p \leq .020$) • progressioonivaba elulemus suhe > 1.3: 45.3% vs. 19.3% ($P = .004$) • Keskmise progressioonivaba elulemus: 4.0 vs. 3.0 kuud ($P = .039$) • Üldine elulemus: 15.7 vs. 10.6 kuud ($P = .040$)
Rodriguez-Rodriguez et al. (2016)	Prospektiivne uuring haruldaste või ravirefraktaarsete günekoloogiliste kasvajatega, (N = 69), kellele teostati FoundationOne® CDx analüüs ja anti vastav ravisoovitus	Munasari, n = 41 Emakas, n = 25 Häbeme, n = 2 emakakael, n = 1	93% leiti raviks sobilik geneetiline muutus Kõige sagedasemad geneetilised muutused: <i>TP53</i> : 45/61 <i>PIK3CA</i> : 13/61 <i>MYC</i> : 8/61 <i>KRAS</i> : 8/61 <i>ARIDIA</i> : 8/61 <i>PTEN</i> : 7/61	64	<ul style="list-style-type: none"> • 64/69 (93%) patsientidest said soovitud sihtmärkraviks • 25/64 (39%) alustasid soovitud sihtmärkravi • 16/25 (64%) patsientide hulgast, kes said soovitud sihtmärkravi, saavutasid haiguse täisravivastuse (n = 1) osalise ravivastuse (n = 9), haiguse stabilisatsiooni (n=4) või said kliinilise kasu (n=2), haiguse progressioon (n=3) • andmes teadmata (n= 6) • Progressioonivaba elulemus sarnane või pikem varasema

					raviga saavutatud progressiooni vabast elulemusest n = 6/23 (26%)
Wheeler et al. (2016)	Prospektiivne uuring (N = 500) kaugelearenenunud kasvaja patsientiga, kellele teostati FoundationOne® CDx analüüs (hõlmab ka subgruppide analüüsi)	Munasari: 18% Rinnanääre: 16% Sarkoom: 13% Neeruvähk: 7%	93.5% ≥1 kliiniliselt olulise geenimuutusega	188	Kõik patsiendid, kes said vastavalt analüüsitulemusele sihtmärkravi: • täisravivastus/osaline ravivastus või stabiilne haigus ≥6 kuu: 22% (P = .024) • pikem aeg raviefekti kadumiseni: HR, 0.52 (95% CI: 0.36–0.74; P = .0003) • Elulemus: HR, 0.65; 95% CI: 0.43–1.0; P = .05
Wheeler et al. (2016)	Prospektiivne uuring (N = 500) kaugelearenenunud kasvaja patsientiga, kellele teostati FoundationOne® CDx analüüs (hõlmab ka subgruppide analüüsi)	Seedetrakt, n = 34 Munasari, n = 33 Rind, n = 31 Sarkoom, n = 24 Neeruvähk, n = 13 Pea- ja kaelapiirkond, n = 12 Emakas, n = 9 Günekoloogilised (mitte-emakavähiga), n = 6 Kops, n = 6 Melanoom, n = 6 Neuroendokrinne, n = 6 Adenoidtsüstiline kartsinoom, n = 2 Prostata, n = 2 Teadmata algkoldega, tüümuse, maksa, kilpnääre, kõik n = 1	93.5% ≥1 kliiniliselt olulise geenimuutusega	106	Patsiendid TP53 mutatsiooniga (n = 106) ravitud VEGF-vastase raviga vs mitteravitud: • täisravivastus/osaline ravivastus või stabiilne haigus ≥6 kuu: 29% vs. 9% (P = .020) • aeg raviefekti kadumiseni: 3.2 vs. 2.1 kuud (P = .021) • Keskmise üldine elulemus: 8.0 vs. 7.5 kuud (P = .163)

Wheeler et al. (2015)	Prospektiivne uuring (N = 500) kaugelearenenud kasvaja patsientiga, kellele teostati FoundationOne® CDx analüüs (hõlmab ka subgruppide analüüsi)	Munasari: 18% Rinnanääre: 16% Sarkoom: 13% Neeruvähk: 7%	93.5% ≥1 kliiniliselt olulise geenimuutusega	175	Sihtmärkravi vs. mittesihtmärkravi: täisravivastus/osaline ravivastus või stabiilne haigus ≥6 kuu: <i>odds ratio</i> 2.7 (95% CI: 1.0–7.6; <i>P</i> = .06) • pikem aeg raviefekti kadumisen: HR, 1.6 (95% CI: 1.1–2.3; <i>P</i> = .017) • üldine elulemus: HR, 1.3 (95% CI: 0.8–2.1; <i>P</i> = .285)
BATTLE-29	Prospektiivne randomiseeritud kontrolluuring, mis hõlmas kaugelearenenud ravirefraktaarseid NSCLC patsient (N = 200) kellele teostati NGS uuring, (n = 140 FoundationOne® CDx analüüs)	NSCLC	<i>KRAS</i> mutatsioon: 27%	186	Erlotiniib ravi saanud vs mitte-saanud - <i>KRAS</i> -mutatsiooniga kasvajakasvajad • progressioonivaba elulemus: 2.5 vs. 1.8 kuud (<i>P</i> = .04) - <i>KRAS</i> -mutatsioonita • üldine elulemus: 9.0 vs. 5.1 kuud (<i>P</i> = .03)
Rosenberg et al. (2016)	Retrospektiivne uuring patsientidel kaugelearenenud kopsu adenokartsinoomiga, (N = 101) kellele teostati NGS testimine (FoundationOne® CDx või Guardant360)	NSCLC	Sagedasemad geenimuutused (1 taseme analüüs), hõlmates 121 geeni analüüsi: • <i>KRAS</i> : 18.2% • <i>EGFR</i> : 16.5% • <i>RET</i> : 7.4% • <i>STK11</i> : 7.4% • <i>ALK</i> : 6.6% • <i>ERBB2</i> : 5.8% • <i>MET</i> : 5.8% Sagedasemad geenimuutused, millel on olemas sihtmärkravi (2 taseme analüüs): • <i>EGFR</i>	37	Vastus sihtmärkravile: • üldine ravivastus: 64.7% • täielik ravivastus: 5 (14.7%) • osaline ravivastus: 17 (50%) • stabiilne haigus: 9 (26.5%) • haiguse progressioon: 3 (8.8%)

			mutatsioonid 15 • <i>RET</i> mutatsioon: 9% • <i>ALK</i> fusioobn: 8% • <i>MET</i> amplifikatsioon ja/või exon 14 mutatsioon: 6%			
Wheeler et al. (2016)	Retrospektiivne uuring metastaatilise rinnavähiga patsientidel (N = 112), kes olid hõlmatud faas 1 programmi ja kellele teostati FoundationOne® CDx analüüs	Rinnavähk	<i>FGF/FGFR</i> amplifikatsioon: 24/112 (21%) • <i>FGF</i> : 13 • <i>FGFR</i> : 10 • <i>FGFR</i> ja <i>FGF</i> : 1 15/24 (63%) juhtudest esines samaaegne mutatsioon <i>PI3K/AKT/mTOR</i> rajal	49	<i>FGFR</i> inhibiitor: • Ravivastus: 0/3 <i>PI3K/AKT/mTOR</i> inhibiitor: • täisravivastus/osaline ravivastus või stabiilne haigus ≥6 kuu: 1/7 (14%) <i>PI3K/AKT/mTOR</i> -mutatsioonile suunatud ravi: patsiendid <i>FGF/FGFR</i> amplifikatsiooniga ja <i>PI3K/AKT/mTOR</i> mutatsiooniga vs. ainult <i>FGF/FGFR</i> muutusega: täisravivastus/osaline ravivastus või stabiilne haigus ≥6 kuu : 8/11 (73%) vs. 12/35 (34%; <i>P</i> = .0376) • aeg raviefekti kadumiseni 6,8_ CI: 2.413–11.187) vs. 3.7 (95% CI: 2.39–5.01) kuud (<i>P</i> = .053)	
Balko et al. (2014)	Retrospektiivne uuring patsientidel kolmik- negatiivse rinnavähiga ja residuaalse kasvaja peale neoadjuvantset keemiaravi (N = 74), kellele teostati FoundationOne® CDx analüüs	Rinnavähk	Kliiniliselt olulised geneetilised mutatsioonid: 90% patsientidest Mutatsioonid e grupid: • rakutsükli regulatsiooniga seotud muutused • <i>PI3K/mTOR</i> mutatsioonid	74	Lühema retsidiivivaba elulemuseg on seotud: • <i>JAK2</i> amplifikatsioon: HR, 3.36 (<i>P</i> = .006) • <i>MEK</i> aktivatsioon: HR, 1.758 (<i>P</i> = .059) Halvem üldine elulemus on seotud: • <i>BRCA1</i> teatud mutatsioonid: HR, 2.5 (<i>P</i> = .041) • <i>JAK2</i> amplifikatsioon: HR, 4.16 (<i>P</i> = .002) • <i>PTEN</i> alteratsioon: HR, 0.14 (<i>P</i> = .03) • <i>MEK</i> aktivatsioon: HR, 2.264 (<i>P</i> = .013)	

			<ul style="list-style-type: none"> • <i>GFR</i> amplifikatsioonid • <i>RAS/MAPK</i> alteratsioonid • Mutatsioonid geenides <i>BRCA1/2</i> või <i>ATM</i> 		
Ganesan et al. (2014)	Retrospektiivne uuring järjestikustel kaugelearenenud kolmik-negatiivsetel rinnavähiga patsientidel, (N = 106) keda raviti I faasi kliiniliste uuringute keskuses ja kellele teostati FoundationOne® CDx analüüs	Rinnavähk	<p>Sagedasemad mutatsioonid (n = 9 patsientidest) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>TP53</i> mutatsioon: 8 • <i>MYC</i> amplifikatsioon: 4 • <i>PIK3R1</i> mutatsioon: 2 • <i>FGFR2</i>, <i>MCL1</i>, ja <i>CCND1</i> amplifikatsioon: kõiki 2 • <i>NF2</i>, <i>PTEN</i>, <i>KDM6A</i> ja <i>RBI</i>: kõiki 1 • <i>FGFR1</i>, <i>PIK3CA</i>, <i>CDK8</i>, <i>MAP2K2</i>, <i>KRAS</i> amplifikatsioon: kõiki 1 • <i>PTEN</i> deletsioon: 1 	98	<p>Ainult keemiaravi (hinnatavate patsientide hulk n = 7/8)</p> <ul style="list-style-type: none"> • keskmine progressioonivaba elulemus: 2.1 kuud (95% CI: 0.9–3.3; $P < .0001$) <p>Keemiaravi + sihtmärkravi (hinnatavate patsientide hulk n = 57/63)</p> <ul style="list-style-type: none"> • täisravivastus: 1 • osaline ravivastus: 6 • stabiilne haigus ≥ 6 kuu: 4 • keskmine progressioonivaba elulemus : 3.0 kuud (95% CI: 1.9–4.1; $P < .0001$) <p>Üks sihtmärkravi (hinnatavate patsientide hulk n = 15/15)</p> <ul style="list-style-type: none"> • keskmine progressioonivaba elulemus: 1.1 kuud (95% CI: 0.7– 1.4; $P < .0001$) <p>≥ 2 sihtmärkravimi (hinnatavate patsientide n = 19/20)</p> <ul style="list-style-type: none"> • osaline ravivastus: 1 • keskmine progressioonivaba elulemus : 1.9 kuud (95% CI: 1.4– 2.4; $P < .0001$) <p>Üldine sihtmärkravi vs. mitte-sihtmärkravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • täisravivastus/osaline ravivastus või stabiilne haigus ≥ 6 kuu: 33% vs. 8% ($P = .018$) • keskmine progressioonivaba elulemus: 6.4 vs. 1.9 kuud ($P = .001$)
Jones et al. (2017)	Mitmekeskuseline, retrospektiivne Ameerika Ühendriikide põhine kohort uuring, kus olid kaasatud metastaatilise kolorektaalvähiga	Kolorektaal	<p>mitte-V600BRAF: 208</p> <p>V600EBRAF : 133</p> <p><i>Wild type</i> BRAF: 249</p>	590	<p>V600EBRAF vs. mitte-V600BRAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • keskmine üldine elulemus: 11.4 vs. 60.7 kuud ($P < .001$) <p>V600EBRAF vs. <i>Wild type</i> BRAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • keskmine üldine elulemus: 11.4 vs. 43.0 kuud ($P < .001$)

	patsiendid (N = 9,643) Kellele teostati NSG analüüs kasutades Ampliseq Cancer Hotspot Panel testi v2 või FoundationOne® CDx analüüs				• multivariaabelses analüüsis oli mitte-V600BRAF mutatsioon sõltumata seotud pikema üldise elulemusega (HR, 0.18; $P < .001$)
Wheeler et al. (2015)	Retrospektiivne Ameerika Ühendriikide põhine kohort uuring (N = 10), kuhu kaasati patsiendid kaugelearenenud BRAF mutatsiooniga melanoomiga, kellele teostatud kas NGS <i>in house</i> analüüs MD Anderson Cancer Center'is või FoundationOne® CDx analüüs	Melanoom	<i>BRAF</i> mutatsioon: 100% Muus mutatsioonid: • <i>CDKN2A</i> deletsioon: 4 • <i>CDKN2B</i> deletsioon: 3 • <i>BRAF</i> amplifikatsioon: 2 • <i>PAX5</i> : 2 • <i>NRAS</i> : 1 • <i>APC</i> : 1 • <i>NFI</i> : 1 • aurora kinase A: 1 • <i>MYC</i> : 1 • <i>MITF</i> : 1 • <i>MET</i> : 1 • <i>RBI</i> alteratsioon: 1 • <i>ATM</i> : 1	10	Ravivastus sihtmärkravile: • täisravivastus: 4 (40%) • osaline ravivastus: 6 (60%) • individuaalne aeg haiguse progressioonini ravi foonil täisravivastusega patsientidel: 5.6, 23.6+, 27.4+ ja 28.7+ kuud • individuaalne aeg haiguse progressioonini ravi foonil osalise ravivastusega patsientidel: 3.0, 4.2, 5.7, 7.0, 7.9 ja 11.2 kuud

FoundationOne® CDx test võimaldab määrata biomarkeritest TMB ja MSI.

On näidatud, et TMB kõrgema määraga patsientidel on parem ravivastus immuunravile ja ka pikem elulemus.

MSI patsientidele sõltumata kasvajaikmest on registreeritud immuunravi näidustus pembrolisumabiga.

Järgnevalt mõned näited FoundationOne® CDx TMB ja MSI määramise kliinilisest kasutatavusest TMB ja MSI määramisest (lühike ülevaade, tabel 3):

Tabel 3

Viide	Kasvaja tüüp	Patsientide hulk	Tulemused
TMB			
CheckMate- 227	Avatud, randomiseeritud 3 faasi uuring	1004	TMB-kõrge alagrupp (n = 444), nivolumab + ipilimumab vs.

	<p>kaugelearenenud NSCLC patsientidel (N = 1739), kes said esimeses liinis nivolumab + ipilimumabi, nivolumab monoterapiat või platiinapõhist keemiaravi peale FoundationOne® CDx analüüsi</p>		<p>keemiaravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-aasta progressioonivaba elulemus: 42.6% vs. 13.2% • keskmine progressioonivaba elulemus: 7.2 vs. 5.5 kuud • haiguse progressioon või patsiendi surm: HR 0.58 (97.5% CI: 0.41–0.81; P < .001) • üldine ravivastus: 45.3% vs. 26.9%
CheckMate- 568	<p>2 faasi üheosaline uuring patsientidel kauglearenenud NSCLC (N = 288), kes said 1 liinis nivolumab + ipilimumabi vs. platiinapõhist keemiaravi peale FoundationOne® CDx analüüsi</p>	Pole avaldatud	<p>TMB \geq 10 mutatsiooni/Mb oli seotud pareme reageerimisega nivolumab + ipilimumab ravile sõltumata PD-L1 ekspressioonist, üldine ravile reageerimine > 40%</p> <p>Üldine ravile reageerimine</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMB < 5 mutatsiooni/Mb: 4% • TMB < 10 mutatsiooni/Mb: 10% • TMB \geq 10 mutatsiooni/Mb: 44% • TMB \geq 15 mutatsiooni/Mb: 39%
CheckMate 026	<p>Prospektiivne uuring patientidel seni ravimata with IV staadiumiga või retsidiveerunud NSCLC ja PD-L1 avaldumisega (N = 541), kes said nivolumaabi või platiinapõhist keemiaravi. TMB määrati kasutades FoundationOne® CDx analüüsi</p>	423	<p>TMB-kõrge alagrupid (n = 107), nivolumab vs. keemiaravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ravile reageerimine: 47% vs. 28% • keskmine progressioonivaba elulemus: 9.7 vs. 5.8 kuud (HR, 0.62; 95% CI: 0.38–1.00) • üldine elulemus: gruppide vahel erinevusi ei olnud

Goodman et al. (2017)	Retrospektiivne uuring patsientidel lokaalselt levinud või metastaatilise kartsinoomiga 21 erineva kasvaja-paikmega (N = 151), keda raviti immuunraviga peale FoundationOne® CDx analüüsi	151	TMB-kõrge (≥ 20 mutatsiooni/Mb) vs. teised: <ul style="list-style-type: none"> • raviefekt: 58% vs. 20% (P = .0001) • üldine progressioonivaba elulemus : 12.8 vs. 3.3 kuud (P \leq .0001) • keskmine üldine elulemus: pole veel saavutatud vs. 16.3 kuud (P = .0036) • Kõrgem TMB oli iseseisvalt seotud parema ravitulemus
Johnson et al. (2016)	Retrospektiivne uuring patsientidel kaugelearenenud melanoomiga PD-1/PD-L1 vastast immuunravi saanud patsientidel, kelle kasvajakude testiti FoundationOne® CDx analüüsiga	Algne kohort: 32 Valideerimiskohort: 33	TMB-keskmine vs. keskmine vs. madal: <ul style="list-style-type: none"> • Objektivne ravivastus: 85% vs. 29% vs. 14% (P < .001) • keskmine progressioonivaba elulemus: pole saavutatud vs. 89 päeva vs. 86 päeva (P < .001) • keskmine üldine elulemus: pole saavutatud vs. 300 päeva vs. 375 päeva (P < .001)
Kowanetz et al. (2016)	Retrospektiivne uuring, kus hinnati kliinilist ravile reageerimist NSCLC patsientidel teises või hilisemas ravireas, kes said PD-L1 vastast immuunravi kolmes erinevas kliinilises uuringus ja kellel teostati FoundationOne® CDx analüüs	465	TMB-kõrge vs. TMB-madal, BIRCH ja FIR uuringud, atezolizumaab ravi: <ul style="list-style-type: none"> • üldine ravile reageerimine: 25% vs. 14% • progressioonivaba elulemus: HR, 0.64 (95% CI: 0.50–0.80) • üldine elulemus: HR, 0.87 (95% CI: 0.65–1.16) TMB-kõrge alagrupp. atezolizumaab vs. keemiaravi, POPLAR uuring: <ul style="list-style-type: none"> • üldine ravile

			reageerimine: 20% vs. 4% <ul style="list-style-type: none"> • progressioonivaba elulemus: HR, 0.49 (95% CI: 0.25–0.93) • üldine elulemus: HR, 0.48 (95% CI: 0.23–1.04)
Rosenberg et al. (2016)	Eksplotatiivne analüüs prospectivsest II faasi uuringust, mis hindas atezolizumaabi efektiivsust patsientidel (N = 315) mitteopereeritava lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga, kelle haigus oli progresseerunud varasema platinapõhuse keemiaravi foonil ja kellel teostati FoundationOne® CDx analüüs	150	Keskmine TMB oli oluliselt kõrgem ravile reageerinud patsientidel (12.4/Mb) kui mittereageerinud patsientidel (6.4/Mb; P < .0001)
Van Allen et al. (2015)	NSG analüüs metastaatilise melanoomiga patsientidel	110	Mittesünonüümne TMB oli statistiliselt oluliselt seotud ipilimumab-ravist kliinilise kasu saamisega (P = .0076)
MSI			
Le et al. (2017)	Prospektiivne uuring, mis hindas PD-L1 vastase ravi efektiivsust 12 erivena kasvajaalokalisatsiooni gadMMR patsientidel	78	Üldine ravile reageerimine: 53% (95% CI: 42%–64%) <ul style="list-style-type: none"> • täielik ravivastus: 21
Hall et al. (2016)	Prospektiivne valideerimise uuring, kus hinnati MSI staatust ja määrati MSI esinemissagedust ja mutatsioonitüpe soliidtuumoriga patsientidel (N = 11,573) kasutades	11573	<ul style="list-style-type: none"> • FoundationOne® CDx leidis MSI-H 1.4% - soliidtuumoriga patsientides (161/11,573) • FoundationOne® CDx leidis sageli MSI järgnevate kasvajate

	FoundationOne® CDx analüüs vs PCR või IHC uuringut		<p>korral: emakas: 39/277 (14.1%), peensool: 6/70 (8.6%), prostata: 11/178 (6.2%), kolorektaal: 42/1185 (3.5%), teadmata algkoldega kartsinoom: 22/815 (2.7%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • FoundationOne® CDx tulemus oli 97% sarnane valideerimisgrupis (65/67) senise standardsete testidega (PCR või IHC)
Le et al. (2015)	<p>Prospektiivne II faasi uuring, mis hindab pembrolisumaabi efektiivsust patsientidel ravirefraktaarsetel erineva lokaliseerimisega metastaatilise kartsinoomiga patsientidel kellel kas esineb või ei esine dMMR</p>	41	<p>MSI-H kasvajatel esines kõrgem TMB tase võrreldes mitte-MSI-H tuumoritega (P = .007)</p> <p>Patsiendid dMMR kasvajaga võrreldes patsientidega, kellel dMMR ei esine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kõrgem TMB ja MSI staatus on seotud pikema progressionivaba elulemusega: HR, 0.628 (95% CI: 0.424–0.931; P = .021) • Trendtest võrdlemaks täisravivastuse/osalise ravivastusega ptsientide vs stabilisatsiooniga vs haiguse progressiooniga patsiente : P = .024

FoundationOne® CDx testiga määratavad geenimuutused (tabel 4):

Tabel 4

ABL1 ACVR1B AKT1 AKT2 AKT3 ALK ALOX12B AMER1 (FAM123B) APC AR ARAF ARFRP1 ARID1A ASXL1 ATM ATR ATRX AURKA AURKB AXIN1 AXL BAP1 BARD1 BCL2 BCL2L1 BCL2L2 BCL6 BCOR BCORL1 BRAF BRCA1 BRCA2 BRD4 BRIP1 BTG1

BTG2 BTK C11orf30 (EMSY) CALR CARD11 CASP8 CBF3 CBL CCND1 CCND2 CCND3 CCNE1 CD22 CD274 (PD-L1) CD70 CD79A CD79B CDC73 CDH1 CDK12 CDK4 CDK6 CDK8 CDKN1A CDKN1B CDKN2A CDKN2B CDKN2C CEBPA CHEK1 CHEK2 CIC CREBBP CRKL CSF1R CSF3R CTCF CTNNA1 CTNNB1 CUL3 CUL4A CXCR4 CYP17A1 DAXX DDR1 DDR2 DIS3 DNMT3A DOT1L EED EGFR EP300 EPHA3 EPHB1 EPHB4 ERBB2 ERBB3 ERBB4 ERCC4 ERG ERFF1 ESR1 EZH2 FAM46C FANCA FANCC FANCG FANCL FAS FBXW7 FGF10 FGF12 FGF14 FGF19 FGF23 FGF3 FGF4 FGF6 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FH FLCN FLT1 FLT3 FOXL2 FUBP1 GABRA6 GATA3 GATA4 GATA6 GID4 (C17orf39) GNA11 GNA13 GNAQ GNAS GRM3 GSK3B H3F3A HDAC1 HGF HNF1A HRAS HSD3B1 ID3 IDH1 IDH2 IGF1R IKBKE IKZF1 INPP4B IRF2 IRF4 IRS2 JAK1 JAK2 JAK3 JUN KDM5A KDM5C KDM6A KDR KEAP1 KEL KIT KLHL6 KMT2A (MLL) KMT2D (MLL2) KRAS LTK LYN MAF MAP2K1 (MEK1) MAP2K2 (MEK2) MAP2K4 MAP3K1 MAP3K13 MAPK1 MCL1 MDM2 MDM4 MED12 MEF2B MEN1 MERTK MET MITF MKNK1 MLH1 MPL MRE11A MSH2 MSH3 MSH6 MST1R MTAP MTOR MUTYH MYC MYCL (MYCL1) MYCN MYD88 NBN NF1 NF2 NFE2L2 NFKBIA NKX2-1 NOTCH1 NOTCH2 NOTCH3 NPM1 NRAS NT5C2 NTRK1 NTRK2 NTRK3 P2RY8 PALB2 PARK2 PARP1 PARP2 PARP3 PAX5 PBRM1 PDCD1 (PD-1) PDCD1LG2 (PD-L2) PDGFRA PDGFRB PDK1 PIK3C2B PIK3C2G PIK3CA PIK3CB PIK3R1 PIM1 PMS2 POLD1 POLE PPARG PPP2R1A PPP2R2A PRDM1 PRKAR1A PRKCI PTCH1 PTEN PTPN11 PTPRO QKI RAC1 RAD21 RAD51 RAD51B RAD51C RAD51D RAD52 RAD54L RAF1 RARA RB1 RBM10 REL RET RICTOR RNF43 ROS1 RPTOR SDHA SDHB SDHC SDHD SETD2 SF3B1 SGK1 SMAD2 SMAD4 SMARCA4 SMARCB1 SMO SNCAIP SOCS1 SOX2 SOX9 SPEN SPOP SRC STAG2 STAT3 STK11 SUFU SYK TBX3 TEK TET2 TGFBR2 TIPARP TNFAIP3 TNFRSF14 TP53 TSC1 TSC2 TYRO3 U2AF1 VEGFA VHL WHSC1 (MMSET) WHSC1L1 WT1 XPO1 XRCC2 ZNF217 ZNF703

Määratavad ümberkorraldused:

ALK BCL2 BCR BRAF BRCA1 BRCA2 CD74 EGFR ETV4 ETV5 ETV6 EWSR1 EZR FGFR1 FGFR2 FGFR3 KIT KMT2A (MLL) MSH2 MYB MYC NOTCH2 NTRK1 NTRK2 NUTM1 PDGFRA RAF1 RARA RET ROS1 RSPO2 SDC4 SLC34A2 TERC* TERT (ainult promooter)** TMPRSS2

FoundationOne Heme testiga määratakse geenimuutusi hematoloogiliste kasvaja (leukeemia, lümfoom, müeloom) ja sarkoomiga patsientidel.

FoundationOne Heme testi saab kasutada näiteks ägeda müeloidse leukeemia, müelodüplastiliste sündroomide, müeloproliferatiivsete kasvaja korral aga ka luu- ja pehme koe sarkoomide korral.

Test aitab raviarsti määrata patsiendile parimat ravi sõltuvalt leitud geenimuutustest.

FoundationOne Heme test suudab tuvastada nelja põhiklassi kuuluvaid genoomseid muutuseid 406-s vähiga seotud geenid ja 31-s valitud nitronid; uurib RNA-d 265s geenid, mõõdab biomarkeritest lisaks TMB-d ja MSI-d.

Testitava kude võib olla nii kasvajakude sarkoomide korral kui perifeerne veri või lümfotsüüdi aspiraat hematoloogiliste kasvaja korral.

FoundationOne Heme identifitseerib näiteks muutuseid geenid ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, IDH2, SRSF2 ja SF3B1, sellega saab kinnitada hematopoetilise kloonid olemasolu ja sellega anda täpse diagnoosile teatud hematoloogiliste kasvaja korral.

Testi tundlikkus ja spetsiifilisus on 95-99 %.

Järgnevalt mõned näited FoundationOne® Heme kliinilisest valiidsusest erinevate kasvajate korral (lühike ülevaade, tabel 5):

Tabel 5

<p>Chmielecki et al. 2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kirjeldab geneetilist profiili 1215 erinevatel pediaatrilistel kasvajatel, kaasa arvatud hematoloogilised kasvajakad ja sarkoomid, kellele on teostatud FoundationOne® Heme analüüs . • Analüüsitud kasvajakoes leiti keskmiselt 2,5 mutatsiooni ühes proovis <p>Sagedasemad muteerunud geenid sarkoomide korral olid <i>TP53</i> (18.8%), <i>EWSR1</i> (15.4%), <i>CDKN2A</i> (9.4%), <i>MYC</i> (7.5%) ja <i>CDKN2B</i> (6.6%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematoloogiste kasvajate seas esines mutatsioone <i>CDKN2A</i> (18.9%), <i>NRAS</i> (15.5%), <i>TP53</i> (14.7%), <i>CDKN2B</i> (12.9%) ja <i>KRAS</i> (11.6%) geenides. • Kui võrreldi FoundationOne® Heme analüüsiga leitud geenimutatsioone varasemalt kirjeldatutega, olulist erinevust ei leitud.
<p>Cote et al. 2018</p>	<p>133 tuumoriproovi erinevate sarkoomideha patsientidelt uuriti FoundationOne Heme testiga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leiti 342 geenimuutust (mediaan n=2). <p>88% omasid vähemalt ühte detekteeritavat geenimuutust,</p> <ul style="list-style-type: none"> • sarkoomide hulgas kõige sagedasemad leitud geenimuutused olid muutused rakutsükli regulatsioonis, nt <i>TP53</i> (n=35), <i>CDKN2A/B</i> (n=23), ja <i>RBI</i> (n=19). • Leiti varasemalt teadaolevaid haigust defineerivaid mutatsioone, nt <i>KIT</i> (GIST), <i>CDK4/MDM2</i> amplifikatsioon (liposarkoom), <i>IDH</i> (kondrosarkoom) ja mitmeid erinevaid geenifusioone, nagu näiteks <i>EWSR1-FLI1</i>, <i>TWSR1-NR4A3</i>, <i>EWSR1-ATF1</i>, <i>FUS-DDIT3</i>.. • Kahel pehmekoe sarkoomil leiti kõrge TMB tase, MSI andmed on teada 50 proovi kohta, muutusi ei leitud..
<p>He et al. 2016a</p>	<p>3,433 hematoloogiliste kasvajate analüüsi teostatud kasutades FoundationOne Heme testi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vähemalt üks kliiniliselt oluline hematoloogilise kasvajaga seotud mutatsiooni leiti 3,246 of 3,433 (95%) proovidest. • Kokku 1524 geneetilist muutust leiti 1,256. juhul 3,433-st proovist (37%) , kaasa arvatud haruldases ümberkorraldused ja fusioonid.
<p>He et al. 2016b</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Analüüsiiti 116 järjestikuse esmaselt diagnoositud või progresseerunud/ravirefraktaarse leukeemiapatsiendi proove. Patsiendid profileeriti kasutades FoundationOne Heme testi, 99- 1 teostati samaaegselt lisaks karüotüpeerimine või FISH analüüs testitulemuste võrdlemiseka.. • Karüotüübi/FISH tulemused olid sarnased 97%-l patsientides, samas FoundationOne Heme leidis kliiniliselt olulisi mutatsioone, mida karüotüübie/FISH analüüs ei leidnud (61 juhul (59%)). Nende geneetiliste muutuste seas oli ka uute sihtmärkravimitega seotud genee, nagu näiteks <i>FLT3</i>, <i>IDH1/2</i>, <i>KRAS/NRAS/ BRAF</i> ja <i>KIT</i> , lisaks uusi/teadaolevaid prognostilisi biomarkereid,

näiteks *TP53*, *NF1*, *CDKN2A/B* ja *RBI*.
 • Teadaolevaid või uusi geenifusioone leiti 16 juhul ja neljal sai antud informatsiooni kasutada sihtmärkraviks.

FoundationOne® Heme on kasutatav nii korrektseks diagnoosimiseks kui ka prognoosi hindamiseks, riski stratifitseerimiseks ja ka leukeemilise transformatsiooni võimaluse ennustamiseks nii sarkoomide kui ka hematoloogiliste kasvajate korral.

Järgnevalt mõned näited FoundationOne® Heme kliinilisest kasutatavusest erinevate kasvajate korral (lühike ülevaade, tabel 6):

Tabel 6

Diagnoosi kinnitav	
Boddu et al. 2018	Retrospektiivne uuring, mis hõlmas 114 sarkoomipatsienti, kellel kasutati FoundationOne Heme testi • viiel patsiendil (4.4%) muutus diagnoos peale FoundationOne Heme testi.
Gounder et al. 2017	5749 uuritud sarkoomipatsientidel muutis või täpsustas FoundationOne Heme analüüs diagnoosi 8%-l patsientides, see võib mõjutada haiguse prognoosi ja ravi.
Pichardo et al. 2014	FoundationOne Heme testi kasutati 90 patsiendil maliigse lümfoidkoe kasvajaga ja kahtlustatava müeloidse kasvaja korral. • 84 hematoloogilise maliigse haiguse korral leiti diagnostiliselt oluline geneetiline muutus 42 juhul (50%). • Tähelepanuväärne on, et 12 juhul (14% kohordist), viis spetsiifilise geneetilise muutuse leidmine diagnoosi muutusele või täpsustumisele.
He et al. 2016b	• 116 järjestikuse esmaselt diagnoositud või progresseerunud/ravirefraktaarse leukeemiaga patsienti profileeriti kasutades FoundationOne Heme testi, 99-1 teostati samal ajal ka karüotüpeerimine või FISH analüüs võimaldamaks tulemuste võrdlemist, • Karüotüübi/FISH tulemused olid sarnased 97%-l patsientides, samas FoundationOne Heme leidis kliiniliselt olulisi mutatsioone, mida karüotüübie/FISH analüüs ei leidnud (61 juhul (59%)). Nende geneetiliste muutuste seas oli ka uute sihtmärkravimitega seotud geene, nagu näiteks <i>FLT3</i> , <i>IDH1/2</i> , <i>KRAS/NRAS</i> , <i>BRAF</i> ja <i>KIT</i> , lisaks uusi/teadaolevaid prognostilisi biomarkereid, näiteks <i>TP53</i> , <i>NF1</i> , <i>CDKN2A/B</i> ja <i>RBI</i> . • Teadaolevaid või uusi geenifusioone leiti 16

	juhul ja neljal sai antud informatsiooni kasutada sihtmärkraviks.
Prognooosi hindamine	
He et al. 2016a	<ul style="list-style-type: none"> • Analüüsiti 3,433 hematoloogilise kasvaja proovi kasutades FoundationOne Heme testi. • Vähemalt 1 prognostiliselt oluline geenimuutus leiti 61% - juhtudest, kaasa arvatud <i>TP53</i> (19% - 1 juhtudest), <i>ASXL1</i> (9%), <i>TET2</i> (8%), <i>CDKN2B</i> (5%), <i>CREBBP</i> (5%), <i>MLL</i> (4.0%) ja <i>NPM1</i> (2.0%).
Koehler et al. 2015	<p>Retrospektiivne uuring, mis hõlmas 19 levinud sarkoomiga patsienti ja keda raviti <i>VEGFR</i> inhibiitoritega ja keda analüüsiti kasutades FoundationOne Heme testi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vähemalt 20%-l juhtides leiti mutatsioonidest <i>TP53</i> ja <i>RBI</i>. <i>TP53</i> on prediktivne progressioonivaba elulemuse näitaja <i>VEGFR</i> inhibiitorite kontekstis. <p>Üldine elulemus patsientidel, kellel leiti <i>TP53</i> mutatsioon, oli oluliselt parem kui <i>TP53</i> mutatsioonita tuumorite korral, keskmise üldise elulemusega vastavalt 208 vs 136 päeva, [p=0.036, hazard ratio=0.38 (95% confidence intervall 0.09–0.83)].</p> <p>Tuvastatud mutatsioonid aitavad raviarstil hinnata prognoosi ja individualiseerida ravi.</p>
Pichardo et al. 2014	<ul style="list-style-type: none"> • FoundationOne Heme testi kasutati 90 patsiendil maliigse lümfoidkoe kasvajaga ja kahtlustatava müeloidse kasvaja korral. • 84 hematoloogilise maliigse haiguse korral leiti prognostiliselt oluline geneetiline muutus 54 juhul (64%).

FoundationOne® Heme testiga määratavad geenimuutused (tabel 7):

Tabel 7

<p>ABL1 ACTB AKT1 AKT2 AKT3 ALK AMER1 (FAM123B or WTX) APC APH1A AR ARAF ARFRP1 ARHGAP26 (GRAF) ARID1A ARID2 ASMTL ASXL1 ATM ATR ATRX AURKA AURKB AXIN1 AXL B2M BAP1 BARD1 BCL10 BCL11B BCL2 BCL2L2 BCL6 BCL7A BCOR BCORL1 BIRC3 BLM BRAF BRCA1 BRCA2 BRD4 BRIP1 (BACH1) BRSK1 BTG2 BTK BTLA C11orf30 (EMSY) CAD CALR CARD11 CFBF CBL CCND1 CCND2 CCND3 CCNE1 CCT6B CD22 CD274 (PD-L1) CD36 CD58 CD70 CD79A CD79B CDC73 CDH1 CDK12 CDK4 CDK6 CDK8 CDKN1B CDKN2A CDKN2B CDKN2C CEBPA CHD2 CHEK1 CHEK2 CIC CIITA CKS1B CPS1 CREBBP CRKL CRLF2 CSF1R CSF3R CTCF CTNNA1 CTNNB1 CUX1 CXCR4 DAXX DDR2 DDX3X DNM2 DNMT3A DOT1L DTX1 DUSP2 DUSP9 EBF1 ECT2L EED EGFR ELP2 EP300 EPHA3 EPHA5 EPHA7 EPHB1 ERBB2 ERBB3 ERBB4 ERG ESR1 ETS1 ETV6 EXOSC6 EZH2 FAF1 FAM46C FANCA FANCC FANCD2 FANCE FANCF FANCG FANCL FAS (TNFRSF6) FBXO11 FBXO31 FBXW7</p>

FGF10 FGF14 FGF19 FGF23 FGF3 FGF4 FGF6 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FHIT FLCN FLT1 FLT3 FLT4 FLYWCH1 FOXL2 FOXO1 FOXO3 FOXP1 FRS2 GADD45B GATA1 GATA2 GATA3 GID4 (C17orf39) GNA11 GNA12 GNA13 GNAQ GNAS GPR124 GRIN2A GSK3B GTSE1 HDAC1 HDAC4 HDAC7 HGF HIST1H1C HIST1H1D HIST1H1E HIST1H2AC HIST1H2AG HIST1H2AL HIST1H2AM HIST1H2BC HIST1H2BJ HIST1H2BK HIST1H2BO HIST1H3B HNF1A HRAS HSP90AA1 ICK ID3 IDH1 IDH2 IGF1R IKBKE IKZF1 IKZF2 IKZF3 IL7R INHBA INPP4B INPP5D (SHIP) IRF1 IRF4 IRF8 IRS2 JAK1 JAK2 JAK3 JARID2 JUN KAT6A (MYST3) KDM2B KDM4C KDM5A KDM5C KDM6A KDR KEAP1 KIT KLHL6 KMT2A (MLL) KMT2C (MLL3) KMT2D (MLL2) KRAS LEF1 LRP1B LRRK2 MAF MAFB MAGED1 MALT1 MAP2K1 (MEK1) MAP2K2 (MEK2) MAP2K4 MAP3K1 MAP3K14 MAP3K6 MAP3K7 MAPK1 MCL1 MDM2 MDM4 MED12 MEF2B MEF2C MEN1 MET MIB1 MITF MKI67 MLH1 MPL MRE11A MSH2 MSH3 MSH6 MTOR MUTYH MYC MYCL (MYCL1) MYCN MYD88 MYO18A NCOR2 NCSTN NF1 NF2 NFE2L2 NFKBIA NKX2-1 NOD1 NOTCH1 NOTCH2 NPM1 NRAS NT5C2 NTRK1 NTRK2 NTRK3 NUP93 NUP98 P2RY8 PAG1 PAK3 PALB2 PASK PAX5 PBRM1 PC PCBP1 PCLO PDCD1 (PD-1) PDCD11 PDCD1LG2 (PD-L2) PDGFRA PDGFRB PDK1 PHF6 PIK3CA PIK3CG PIK3R1 PIK3R2 PIM1 PLCG2 POT1 PPP2R1A PRDM1 PRKAR1A PRKDC PRSS8 PTCH1 PTEN PTPN11 PTPN2 PTPN6 (SHP-1) PTPRO RAD21 RAD50 RAD51 RAF1 RARA RASGEF1A RB1 RELN RET RHOA RICTOR RNF43 ROS1 RPTOR RUNX1 S1PR2 SDHA SDHB SDHC SDHD SERP2 SETBP1 SETD2 SF3B1 SGK1 SMAD2 SMAD4 SMARCA1 SMARCA4 SMARCB1 SMC1A SMC3 SMO SOCS1 SOCS2 SOCS3 SOX10 SOX2 SPEN SPOP SRC SRSF2 STAG2 STAT3 STAT4 STAT5A STAT5B STAT6 STK11 SUFU SUZ12 TAF1 TBL1XR1 TCF3 (E2A) TCL1A (TCL1) TET2 TGFBR2 TLL2 TMEM30A TMSB4XP8 (TMSL3) TNFAIP3 TNFRSF11A TNFRSF14 TNFRSF17 TOP1 TP53 TP63 TRAF2 TRAF3 TRAF5 TSC1 TSC2 TSHR TUSC3 TYK2 U2AF1 U2AF2 VHL WDR90 WHSC1 (MMSET or NSD2) WISP3 WT1 XBP1 XPO1 YY1AP1 ZMYM3 ZNF217 ZNF24 (ZSCAN3) ZNF703 ZRSR2

FoundationOne Liquid analüüsib perifeerses veres kasvajarakkudest eraldunud tsirkuleerivas DNAs esinevaid geenimuutusi. FoundationOne Liquid on järgmise põlvkonna sekvenerimisel põhinev test, mis võimaldab kindlaks teha erinevaid muutusi genoomis, näiteks aluspaari asendused, insertsioonid ja deletsioonid, koopia arvu muutused, ümberkorraldused geenis (geeni fusioonid), testiga on hõlmatud 70 geeni, lisaks määratakse mikrosatelliitide ebastabiilsust (MSI) ja kasvaja mutatsioonide koormust (TMB).

Verest teostatav test on oluline juhtudel, kus ei ole võimalik analüüsida kasvajakude (nt materjali vähesuse tõttu). Verest teostatava NSG testiga on võimalik ületada probleeme nagu biopsia materjali vähesus või puudumine.

Testi analüütilise valideerimise tulemused on avaldatud 2018. aastal (Clark A.T et al).

FoundationOne Liquid testi kliinilist valiidsust uurib käimaolev prospektiivne II/III faasi kliiniline uuring BFAST (*Blood First Assay Screening Trial*).

Teine prospektiivne II faasi uuring B-FIRST hindab verest teostatud NSG testiga prediktivset immuunravi biomarkerit- TMB.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis-

<p><i>ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).</i></p>	
<p>Otsingud teostati andmebaasides Web of Science, EBSCO, PubMed, GoogleScholar. Otsingu märksõnad olid: FoundationOne CDx; FoundationOne Liquid; FoundationOne Heme; comprehensive genome profiling (CGP); cancer genome profiling in clinic. Valikukriteeriumiks oli täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuar 2010. Leiti 4510 artiklit, millest kajastust leidis taotluses 63.</p>	
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Ei ole kohaldatav</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Ei ole kohaldatav</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Ei ole kohaldatav</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Ei ole kohaldatav</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Ei ole kohaldatav</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Ei ole kohaldatav</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Ei ole kohaldatav</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Ei ole kohaldatav</p>

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

<p>4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta – ei ole kohaldatav</p>	
<p>4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus- ei ole kohaldatav</p>	
<p>Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus</p>	<p>Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus</p>
<p>Väga sage ($\geq 1/10$)</p>	
<p>Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)</p>	

Masked kõrvaltoimed	
Võimalikud tüsistused	
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	
<p>Ei ole kohaldatav</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</p> <p><i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i></p> <p>FoundationOne CDx, FoundationOne Liquid ja FoundationOne Heme testid on kasutusel üle maailma üle kuuekümnes riigis, väga paljudes riikides on test erinevatel tingimustel rahastatud ravikindlustuse poolt, nt Rootsi Kuningriigis.</p>	

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
Ühe inimese eksoomi sekveneerimine ja interpretatsioon	66641	Hind 1671,67
Mutatsioonianalüüs sekveneermisega (MSI testimine)	66618	281,13
Mutatsioonianalüüs APEX-meetodil	66617	116,40
Kompleksne mutatsioonianalüüs PCR-meetodil	66616	99,86
Her2 FISH analüüs rinnakoest või maakoest	66635	522,32
Interfaasi FISH uuring tsütoloogilisest materjalist mesenhümaalsete ja epiteliaalsete kasvajat diferentsiaaldiagnostikaks	66639	275,01
Interfaasi FISH tsütoloogilisest materjalist lümfo- ja	66638	203,08

müeloproliferatiivsete haiguste kahtluse korral			
Interfaasi FISH histoloogilisest materjalist lümfo- ja müeloproliferatiivsete haiguste kahtluse korral (nt ALK testimine)	66637		329,07
Mutatsioonianalüüs sekveneerimisega (BRAF testimine)	66618		281,13
Mutatsioonianalüüs sekveneerimisega (KRAS testimine)	66618		281,13
PD-L1 testimine (Immuno-histokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas))	66804		34,40
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes			
<i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
1. ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer www.esmo.org	2016	Biomarkerite testimine on metastaatilise kolorektaalvähi käsitluses vajalik	I,A (RAS mutatsioon) I,B (BRAF mutatsioon) II,B MSI
3. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease www.esmo.org	2019	BRCA 1/ 2 määramine on näidustatud kõikidele munasarjavähi patsientidele. Kellel iduliini mutatsioon ei kinnitu, soovitakse somaatilise mutatsiooni testimist kasvajakoes	I
3 NCCN Clinical Practice Guidelines Acute Myeloid Leukemia V2.2020 www.nccn.org	2019, uuendatud 03.09.19	Molekulaarne profileerimine annab andmed prognoosist, suunavad ravi	2A
4 NCCN Clinical Practice Guidelines Soft Tissue Sarcoma V4.2019	2019, uuendatud 12.09.19	Molekulaarne profileerimine täpsustab diagnoosi, sarkoomi alatüüpi	2A

www.nccn.org			
5 NCCN Clinical Practice Guidelines Pancreatic Adeocarcinoma V 1.2020	2019, uuendatud 26.11.19	Pankrease mitteoperaabelse adenokartsinoomi diagnoosimisel on soovitatav nii kasvajakoe geneetiline uuring kui ka iduliini muutuste testimine.	2A
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
Pole kohaldatav			

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Raviarst (onkoloog) otsustab uuringu teostamise vajaduse. Patsient annab kirjaliku informeeritud nõusoleku testi teostamiseks. Raviarst koostab vajaliku saatekirja (FoundationOne CDx, Heme või Liquid) ja teatab patoloogile, kes otsib välja patsiendi kasvaja koeproovid formaliinis fikseeritud plokis, FoundationOne Heme korral saadetakse patsiendi perifeerse vere või luudi analüüs. Patoloog hindab, kas koeplokis on piisavalt kasvajakudet analüüsiks. Patoloog kutsub kullerfirma kasvaja koeproovile järele. Koeproov saadetakse hindamiseks Saksamaale. Raviarsti teavitatakse koeproovi vastuse valmimisel elektroonilisel kujul 10-14 päeva jooksul. Raviarstil on ligipääs koeproovi vastusele läbi Foundation Medicine programmi, kuhu pääseb eelneva registreerimise ja isiklike turvakoodidega.

Euroopas toimub FoundationOne CDx, FoundationOne Liquid ja FoundationOne Heme testide analüüs Foundation Medicine laborites Penzbergis, Saksamaal. Eesti meditsiiniastutustele antud test olulist lisakoormust ei anna.

Vastust saab välja printida ja lugeda programmis 60 päeva.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

AS Ida- Tallinna Keskhaigla
SA Tartu Ülikooli Kliinikum
SA Põhja- Eesti Regionaalhaigla

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? *Loetleda sobivad variandid.*

Ambulatoorne

7.3 Raviarve eriala

Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.

Onkoloogia (keemia- ja kiiritusravi tähenduses)

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Pole kohaldatav
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Pole kohaldatav	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Pole kohaldatav	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah. Eestis on FoundationOne® testi kasvaja koeproovi analüüsimiseks kasutatud alates aastast 2017 (analüüsi eest tasus aastatel 2017-2018 ravimifirma Roche Eesti OÜ, alates 2018. aastast on patsientidele uuring kättesaadav tasuta teenusena.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2017 a
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	80 isikut
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	AS Ida-Tallinna kekshaigla SA Tartu Ülikooli Kliinikum SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Pole kohaldatav, teenus on siiani asuline teenud.
8.6 Ravi tulemused Eestis	Analüüsitud on 80 isiku kasvaja genoom vastavas analüüsis ettenähtud geenide suhtes.

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes	
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Teenus ühele patsiendile üks kord
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos	

järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	Kuni 100	Ei ole kohaldatav, teenust ostatakse üks kord ühele isikule.	Ei ole kohaldatav, teenust ostatakse üks kord ühele isikule.
2. aasta			
3. aasta			
4. aasta			
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Aastas diagnoositakse Eestis ~2000 levinud kasvajaga patsienti, kõikidel ei ole kasvajavastane ravi näidustatud või on patsiendil tegemist kasvapaikmega, kus tõendus põhineb molekulaarseks profileerimiseks puudub			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.</i>			
9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	30	30	
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	30	30	
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	40	40	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Puuduvad
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei ole
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua</i>	Jah Test asendab üksikuid teste, näiteks BRAF testimine, EGFR testimine. Järjestikuse analüüsi asemel analüüsitakse samaaegselt kõiki geneetilisi muutusi

<i>välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	Pole kohaldatav
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	Pole kohaldatav
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	Pole kohaldatav
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Pole kohaldatav
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Pole kohaldatav

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilooahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Info osas palun pöörduda müügiloa hoidja poole (Roche Eesti OÜ)Kontaktandmed:
tallinn.estonia@roche .com

11.2. Tervishoiuökonoomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonoomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Asendab olemasolevad teenused (66641, 66618, 66617, 66616, 66635. 66639, 66638, 66637, 66604), seega olulist lisakulu Eesti Haigekassale ei lisandu.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Ei ole kohaldatav	Ei ole kohaldatav	Ei ole kohaldatav

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Hetkel on antud teenud kasutusel kolmes haiglas, kus osutatakse onkoloogilist süsteemset ravi,

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

tasulise teenusena. Haiglates on teenuse hinnad erinevad, alates 1500 eurost Ida-Tallinna Keskhaiglas.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence), United Kingdom, on hinnanud sarnast testi ning leidnud, et sarnane test peab olema solidaarselt kättesaadav.

<https://www.nice.org.uk/search?q=Caris+Molecular+Intelligence>

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Ei ole tõenäoline.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Ei ole tõenäoline.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei ole kohaldatav
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Analüüsi võib tellida onkoloog	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.

1. Vähihaigestumus Eestis 2016(https://www.tai.ee/images/Vahihaigestumus_Eestis_2016.pdf)
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistic, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(1)7-30 <https://rdcu.be/bXO6d>
3. Frampton GM et al. Development and validation of a clinical cancer genome profile test based on massively parallel DNA sequencing. Nat Biotech 2013; 11,1023-1033
4. Wakai T, Prasoon, P et al. Next-generation sequencing-based clinical sequencing: toward precision medicine in solid tumors. International Journal of Clinical Oncology (2019) 24:115-122
5. Houry, J.D. and D.V. Catenacci, Next-generation companion diagnostics: promises, challenges, and solutions. Arch Pathol Lab Med, 2015. 139(1): p. 11-3.

6. Alvarez, R.H., et al., Comparison of comprehensive genomic profiling (CGP) and hotspot next generation sequencing (NGS) assays in identifying treatment options for care of patients with metastatic cancer in the community setting. *J Clin Oncol*, 2016. 34(suppl): p. abstr e23120.
7. Kou, T., et al., The possibility of clinical sequencing in the management of cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2016. 46(5): p. 399-406.
8. Dong, L., et al., Clinical Next Generation Sequencing for Precision Medicine in Cancer. *Curr Genomics*, 2015. 16(4): p. 253-63
9. Palmer, G., et al., Next Generation Sequencing (NGS) Reliably Identifies Actionable Genomic Alterations in Common and Rare Solid Tumors. The Foundation Medicine Experience with the Initial 304 Consecutive Patients. available from http://www.foundationmedicine.com/pdf/postersabstracts/FoundationMedicine_2012-06_ASCO_Palmer.pdf, 2012.
10. Wheler, J.J., et al., Cancer Therapy Directed by Comprehensive Genomic Profiling: A Single Center Study. *Cancer Res*, 2016. 76(13): p. 3690-701.
11. Hirshfield KM, Tolkunov D, Zhong H, et al. Clinical actionability of comprehensive genomic profiling for management of rare or refractory cancers. *Oncologist*. 2016;21(11):1315-1325.
12. Ross JS, Wang K, Chmielecki J, et al. The distribution of BRAF gene fusions in solid tumors and response to targeted therapy. *Int J Cancer*. 2016;138(4):881-890.
13. Klemptner SJ, Bordoni R, Gowen K, et al. Identification of BRAF kinase domain duplications across multiple tumor types and response to RAF inhibitor therapy. *JAMA Oncol*. 2016;2(2):272-274.
14. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov*. 2015;5(8):850-859.
15. Schwaederle M, Daniels GA, Piccioni DE, et al. On the road to precision cancer medicine: Analysis of genomic biomarker actionability in 439 patients. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(6):1488-1494
16. Johnson DB, Dahlman KH, Knol J, et al. Enabling a genetically informed approach to cancer medicine: a retrospective evaluation of the impact of comprehensive tumor profiling using a targeted next-generation sequencing panel. *Oncologist*. 2014;19(6):616-622
17. Schrock AB, Li SD, Frampton GM, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinomas commonly harbor either potentially targetable genomic alterations or high tumor mutational burden as observed by comprehensive genomic profiling. *J Thorac Oncol*. 2017;12(6):932-942.
18. Ou SI, Schrock AB, Bocharov EV, et al. HER2 transmembrane domain (TMD) mutations (V659/G660) that stabilize homo- and heterodimerization are rare oncogenic drivers in lung adenocarcinoma that respond to afatinib. *J Thorac Oncol*. 2017;12(3):446-457.
19. Ali SM, Hensing T, Schrock AB, et al. Comprehensive genomic profiling identifies a subset of crizotinib-responsive ALK-rearranged non-small cell lung cancer not detected by fluorescence in situ hybridization. *Oncologist*. 2016;21(6):762-770.
20. Schrock AB, Frampton GM, Herndon D, et al. Comprehensive genomic profiling identifies frequent drug-sensitive EGFR exon 19 deletions in NSCLC not identified by prior molecular testing. *Clin Cancer Res*. 2016;22(13):3281-3285.
21. Schrock AB, Frampton GM, Suh J, et al. Characterization of 298 patients with lung cancer harboring MET exon 14 skipping alterations. *J Thorac Oncol*. 2016;11(9):1493-1502
22. Pekar-Zlotin M, Hirsch FR, Soussan-Gutman L, et al. Fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and next-generation sequencing for detection of EML4-ALK rearrangement in lung cancer. *Oncologist*. 2015;20(3):316-322
23. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med*. 2013;19(11):1469-1472
24. Levin MK, Wang K, Yelensky R, et al. Genomic alterations in DNA repair and chromatin

- remodeling genes in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer patients with exceptional responses to capecitabine. *Cancer Med.* 2015;4(8):1289-1293.
25. Johnson DB, Frampton GM, Rioth MJ, et al. Targeted next generation sequencing identifies markers of response to PD-1 blockade. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(11): 959-967.
 26. Kondrashova O, Nguyen M, Shield-Artin K, et al. Secondary somatic mutations restoring RAD51C and RAD51D associated with acquired resistance to the PARP inhibitor rucaparib in high-grade ovarian carcinoma. *Cancer Discov.* 2017;7(9):984-998
 27. Elvin J, He Y, Odunsi K, et al. Comprehensive genomic profiling (CGP) with loss of heterozygosity (LOH) to identify therapeutically relevant subsets of ovarian cancer (OC) [abstract 5512]. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl).
 28. Elvin JA, Chura J, Gay LM, Markman M. Comprehensive genomic profiling (CGP) of ovarian clear cell carcinomas (OCCC) identifies clinically relevant genomic alterations (CRGA) and targeted therapy options. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;20:62-66
 29. Ross JS, Ali SM, Wang K, et al. Comprehensive genomic profiling of epithelial ovarian cancer by next generation sequencing-based diagnostic assay reveals new routes to targeted therapies. *Gynecol Oncol.* 2013;130(3):554-559.
 30. Dagogo-Jack I, Fabrizio D, Lennerz J, et al. Circulating tumor DNA identifies EGFR coamplification as a mechanism of resistance to crizotinib in a patient with advanced MET-amplified lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2017;12(10):e155-e157
 31. Gay L, Fabrizio D, Frampton G, et al. Mutational burden of tumors with primary site unknown [abstract 3039]. *J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):3039.
 32. Ross JS, Wang K, Gay L, et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site: New routes to targeted therapies. *JAMA Oncol.* 2015;1(1):40-49.
 33. Chung JH, Ali SM, Davis J, et al. A poorly differentiated malignant neoplasm lacking lung markers harbors an EML4-ALK rearrangement and responds to crizotinib. *Case Rep Oncol.* 2014;7(3):628-632.
 34. Palma NA, Ali SM, O'Connor J, et al. Durable response to crizotinib in a MET-amplified, KRAS-mutated carcinoma of unknown primary. *Case Reports in Oncology.* 2014;7(2):503-508.
 35. Singhi AD, Ali SM, Lacy J, et al. Identification of targetable ALK rearrangements in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(5):555-562.
 36. Chmielecki J, Hutchinson KE, Frampton GM, et al. Comprehensive genomic profiling of pancreatic acinar cell carcinomas identifies recurrent RAF fusions and frequent inactivation of DNA repair genes. *Cancer Discov.* 2014;4(12):1398-1405.
 37. Haslem DS, Van Norman SB, Fulde G, et al. A retrospective analysis of precision medicine outcomes in patients with advanced cancer reveals improved progression-free survival without increased health care costs. *J Oncol Pract.* 2017;13(2):e108-e119.
 38. Kato S, Kurasaki K, Ikeda S, Kurzrock R. Rare Tumor Clinic: The University of California San Diego Moores Cancer Center experience with a precision therapy approach. *Oncologist.* 2018;23(2):171-178.
 39. Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB, et al. Precision oncology: The UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT experience. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(4):743-752
 40. Rodriguez-Rodriguez L, Hirshfield KM, Rojas V, et al. Use of comprehensive genomic profiling to direct point-of-care management of patients with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2016;141(1):2-9.
 41. Wheler JJ, Janku F, Naing A, et al. TP53 alterations correlate with response to VEGF/VEGFR inhibitors: implications for targeted therapeutics. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(10):2475-2485.
 42. Wheler JJ, Yelensky R, Stephen B, et al. Prospective study comparing outcomes in patients with advanced malignancies on molecular alteration-matched versus nonmatched therapy [abstract 11019]. *J Clin Oncol.* 2015;33(15_suppl):11019.
 43. Papadimitrakopoulou V, Lee JJ, Wistuba, II, et al. The BATTLE-2 study: A biomarker-

- integrated targeted therapy study in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(30):3638-3647.
44. Wheler JJ, Atkins JT, Janku F, et al. Presence of both alterations in FGFR/FGF and PI3K/AKT/mTOR confer improved outcomes for patients with metastatic breast cancer treated with PI3K/AKT/mTOR inhibitors. *Oncoscience*. 2016;3(5-6):164-172
45. Balko JM, Giltane JM, Wang K, et al. Molecular profiling of the residual disease of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies actionable therapeutic targets. *Cancer Discov*. 2014;4(2):232-245.
46. Ganesan P, Moulder S, Lee JJ, et al. Triple-negative breast cancer patients treated at MD Anderson Cancer Center in phase I trials: improved outcomes with combination chemotherapy and targeted agents. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(12):3175-3184
47. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al. (Non-V600) BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2624-2630.
48. Wheler J, Yelensky R, Falchook G, et al. Next generation sequencing of exceptional responders with BRAF-mutant melanoma: implications for sensitivity and resistance. *BMC Cancer*. 2015;15:61.
49. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med*. 2018;doi:10.1056/NEJMoa1801946.
50. Ramalingam SS, Hellmann MD, Awad MM, et al. CT078 - Tumor mutation burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in first-line (1L) non-small cell lung cancer (NSCLC): identification of TMB cutoff from CheckMate 568. Presented at the American Association for Cancer Research Annual Meeting; April 16, 2018; Chicago, IL. 2018.
51. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415-2426.
52. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598-2608.
53. Johnson DB, Frampton GM, Rioth MJ, et al. Targeted next generation sequencing identifies markers of response to PD-1 blockade. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(11): 959-967
54. Kowanetz M, Zou W, Shames DS, et al. Tumor mutation load assessed by FoundationOne (FM1) is associated with improved efficacy of atezolizumab (atezo) in patients with advanced NSCLC. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 6):77P.
55. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909-1920.
56. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*. 2015;350(6257):207-211.
57. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413.
58. Hall MJ, Gowen K, Sanford E, et al. Evaluation of microsatellite instability (MSI) status in 11,573 diverse solid tumors using comprehensive genomic profiling (CGP). *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):1523.
59. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-2520
60. Chmielecki J, Bailey M, He J, et al. Genomic Profiling of a Large Set of Diverse Pediatric Cancers Identifies Known and Novel Mutations across Tumor Spectra. *Cancer Res*. 2017;77(2):509-519.
61. Cote GM, He J, Choy E. Next-Generation Sequencing for Patients with Sarcoma: A Single

Center Experience. *Oncologist*. 2018;23(2):234-242.

62. He J, Abdel-Wahab O, Nahas MK, et al. Integrated genomic DNA/RNA profiling of hematologic malignancies in the clinical setting. *Blood*. 2016a;127(24):3004-3014.

63. He J, Patel M, Phillip I, et al. Clinical Relevant Alterations Identified By Comprehensive Genomic Profiling Can Potentially Improve Therapeutic Option and Change Prognosis in Hematologic Malignancies. *Blood*. 2016b;128(22):5109.

64. Boddu S, Walko CM, Bienasz S, et al. Clinical Utility of Genomic Profiling in the Treatment of Advanced Sarcomas: A Single-Center Experience. *JCO Precision Oncology*. 2018;published online October 19, 2018

65. Gounder MM, Ali SM, Robinson V, et al. Impact of next-generation sequencing (NGS) on diagnostic and therapeutic options in soft-tissue and bone sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):11001-11001

66. Pichardo JD, Feldstein JT, Arcila M, et al. A Comprehensive Clinical Next Generation Sequencing-Based Assay Can Impact Hematopathologic Diagnosis in a Significant Subset of Patients with Hematologic Malignancies. *Blood*. 2014;124(21):2984-2984.

67. Radovich M, Kiel PJ, Nance SM, et al. Clinical benefit of a precision medicine based approach for guiding treatment of refractory cancers. *Oncotarget*. 2016;7(35):5649156500.

68. Clark TA et al. Analytical Validation of a Hybrid Capture- Based Next Generation Sequencing Clinical Assay for Genomic Profiling of Cell- Free Circulation Tumor DNA. *J Mol Diagn*. 2018 Sep;20(5):686-702. doi: 10.1016/j.jmoldx.2018.05.004. Epub 2018 Jun 22

69. Gadgee I, S et al. Phase II/III blood- first assay screening trial (BFAST) in treatment – naive NSCLC: initial results from the ALK+ cohort. *ESMO 2019*. Abstract LBA 81 PR

70. Socinski et al. Final efficacy results from B-F1RST, a prospective phase II trial evaluating blood- based tumor mutational burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolisumab in 1L non- small cell lung cancer. *ESMO 2019*; LBA38

Taotluse esitamise kuupäev	29.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Marju Kase (allkirjastatud digitaalselt)
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	