

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答1

先進医療技術名：マルチプレックス遺伝子パネル検査

2022年10月3日

京都大学医学部附属病院・武藤 学

1. いただいた技術概要図によりますと、全例がエキスパートパネルにかかっており、推奨治療ありが105名、推奨治療なしが67名となっていますが、Druggableな遺伝子変異ありは109名、Druggableな遺伝子変異なしが63名となっているので、Druggableな遺伝子変異があるけれども推奨治療がなしと判定されたものが4名いるということでしょうか。この4名に対する考察もあわせて示して下さい。

### 【回答】

ご指摘の点は、F1CDxの解析結果レポートに基づいた場合とエキスパートパネルによって推奨治療が判断された場合で異なるので、詳しく説明させていただきます。

本試験では、薬事承認されているF1CDxの解析結果レポートに従って、Actionableな遺伝子変異、Druggableな遺伝子変異を規定しています。すなわち、Actionableな遺伝子変異は、下図の赤枠に示す「Biomarker Findings」、「Genomic Findings」の項に記載された遺伝子変異を指します。ここには、コンパニオン診断の遺伝子変異も含まれます。

**FOUNDATIONONE® CDx**  
PATIENT: Chugai Unique ID  
TUMOR TYPE: Lung adenocarcinoma  
REPORT DATE: 01 Mar 2019  
GRF#: XXXXXXXX

**ABOUT THE TEST** FoundationOne®CDx is the first and only FDA-Approved comprehensive companion diagnostic for all solid tumors.

*Interpretive content on this page and subsequent pages is provided as a professional service, and is not reviewed or approved by the FDA.*

**PATIENT**  
DISEASE: Lung adenocarcinoma  
NAME: Not Given  
DATE OF BIRTH: Not Given  
SEX: Not Given  
MEDICAL RECORD #: Not Given

**PHYSICIAN**  
ORDERING PHYSICIAN: Not Given  
MEDICAL FACILITY: Not Given  
ADDITIONAL RECIPIENT: Not Given  
MEDICAL FACILITY ID: Not Given  
PATHOLOGIST: Not Given

**SPECIMEN**  
SPECIMEN SITE: Not Given  
SPECIMEN ID: Not Given  
SPECIMEN TYPE: Not Given  
DATE OF COLLECTION: Not Given  
SPECIMEN RECEIVED: Not Given

**Biomarker Findings**  
Microsatellite status - M5-Stable  
Tumor Mutational Burden - TMB-Intermediate (11 Muts/Mb)

**Genomic Findings**  
For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.  
EGFR amplification, L858R  
PTCH1 T416S  
CDKN2A/B loss  
RBMT0 Q494\*  
TP53 R267P

7 Disease relevant genes with no reportable alterations: KRAS, ALK, BRAF, MET, RET, ERBB2, ROS1

16 Therapies with Clinical Benefit  
0 Therapies with Lack of Response  
18 Clinical Trials

**BIOMARKER FINDINGS**  
Tumor Mutational Burden - TMB-Intermediate (11 Muts/Mb)

**THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)**  
Atezolizumab

**THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)**  
Avelumab

一方、Druggable な遺伝子変異は下図に示すように治療薬または臨床試験（治験含む）があるものを集計しています。

BIOMARKER FINDINGS	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)
<b>Tumor Mutational Burden -</b> TMB-Intermediate (11 Muts/Mb)	Atezolizumab Durvalumab Nivolumab Pembrolizumab	Avelumab Cemiplimab-rwlc
9 Trials see p. 14		
<b>Microsatellite status - MS-Stable</b>	No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section	
GENOMIC FINDINGS	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)
<b>EGFR - amplification, L858R</b>	Afatinib Dacomitinib Erlotinib Gefitinib Osimertinib	Cetuximab Lapatinib Panitumumab
4 Trials see p. 16		
<b>PTCH1 - T416S</b>	none	Sonidegib

このように、F1CDx の解析結果レポートだけで判断すれば、単純な頻度として示せませんが、実際の治療に適用できるかどうかは、専門家によるエキスパートパネルで十分検討する必要があります。従いまして、本研究では最新のエビデンスや臨床的判断を考慮した上で、保険診療で実施されるエキスパートパネルと同様な体制で検討し推奨治療を決定しました。そのため、F1CDx 解析結果レポートではリストアップされた薬剤でも、エキスパートパネルで推奨されない場合があります。また、逆に、F1CDx 解析結果レポートでは薬剤がリストアップされていない遺伝子変異（Actionable だが Druggable でない）でも推奨薬剤を提示できる場合があります。

具体的には、F1CDx 解析結果レポートでは、Druggable な遺伝子変異がある症例、すなわち推奨薬剤がレポートに載っていた症例が 109 例ありました。しかし、そのうちエキスパートパネルで推奨治療ありとなった症例は 86 例で、のこりの 23 例は推奨治療なしでした。

一方、エキスパートパネルで推奨治療を提示した 105 例のうち、上述の通り Druggable な遺伝子変異があり、推奨治療が提示されたのは 86 例ですが、F1CDx 解析結果レポートに薬剤記載がない遺伝子変異（Actionable だが Druggable でない）に対して最新のエビデンスに基づいて治療薬剤を推奨できたのが 19 例でした。

以上がご指摘の「数が異なる」ことについての詳細な内容です。

2. 総括報告書によりますと、「エキスパートパネルによる推奨治療が提示できる症例の割合(コンパニオン診断に基づく治療を提示できる症例を分子に含む)」が 105 名、「エキスパートパネルによる推奨治療が提示できる症例の割合(コンパニオン診断に基づく治療を提示できる症例を分子に含まない)」が 78 名となっていて、コンパニオン診断に基づく治療を提示できる症例はその差分になるので、27 名だと思われます。技術概要図をみますと、コンパニオン診断に基づく治療は 28 名となっていて、1 名のずれがあります。これは、どうしてでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の通り「27 名」が正しいので、技術概要図及び総括報告書を修正しました。

3. 本研究は、臨床的有用性の指標として、Actionable な遺伝子変異ありの割合としていますが、どうして、この割合が高いことが、F1CDx の臨床的有用性の指標となるのかが理解できません。説明を加えて下さい。むしろ、コンパニオン診断のみによる判断と、F1CDx の結果に基づくエキスパートパネルの判断で、推奨治療が異なるかどうか注目した方が良いように思われます。以下の解釈をもとに、考察を加えて下さい。

技術概要図に、エキスパートパネルに基づく治療(105 名)の内訳がありますが、これを以下のように解釈して良いのでしょうか？

F1CDx によって、推奨治療に変化がなかった者(コンパニオン診断に基づく保険治療のみ) 4 名

F1CDx によって、推奨治療の選択肢が増えた者(上記 2 つとも保有する症例) 24 名

F1CDx によって、新たな推奨治療が得られた者(治験・臨床試験、適用外使用) 77 名

【回答】

ご指摘の Actionable な遺伝子変異を Primary Endpoint とした理由については、研究計画書「2.5.1.エンドポイントの設定根拠」に記載した通り、「現時点では遺伝子異常に基づく治療薬は限られており、治験等の試験的治療を選択できる機会も限られている。そして、治験の数や遺伝子異常に基づく治療薬の数は日々変化するとともに、治験等の数も施設間で大きく異なるのが現状である。また、F1CDx の結果に基づき、企業治験やその他の臨床試験に参加した場合、その有効性や安全性について治験結果が公表される前にタイムリーに情報収集することは困難である。そのため、「遺伝子検査結果に基づいた治療を受けた」患者の割合やその有効性を primary endpoint に設定することは、こうした状況の影響を強く受け、

F1CDx 検査そのものの有用性が正確に判断できない。したがって、まずは客観的な有用性を示す指標として Actionable な遺伝子変異が検出される患者の割合を算出する。」と考えています。この Actionable な遺伝子変異の割合は、治験の実施状況や患者背景に影響を受けることはなく、その割合が本研究で高ければ、Secondary endpoints で評価する「治療に関連する項目」も高くなることが期待されます。そのために、第一に評価する endpoint に設定しました。

一方、ご指摘の「コンパニオン診断のみによる判断と、F1CDx の結果に基づくエキスパートパネルの判断で、推奨治療が異なるかどうか注目した方が良い」点に関しては、われわれも同様に考えており、研究計画書「2.5.1.エンドポイントの設定根拠」の Secondary endpoints の設定根拠に、「本研究では、より臨床に即したエンドポイントとして、エキスパートパネルによる推奨治療が提示できる症例の割合を求める」としてしています。さらに、「コンパニオン診断対象遺伝子異常を有する症例の割合は臨床現場において重要な因子であるため、エンドポイントに含める。」ことも明記しています。現在の遺伝子パネル検査においては、コンパニオン診断の診療報酬が遺伝子パネル検査ではなく、個別のコンパニオン診断の診療報酬で請求する必要があるため、検査費用に比して診療報酬が低いことから現実的には実施されていない点を改善するため、コンパニオン診断に基づく推奨治療とエキスパートパネルによる推奨治療が提示できる症例の割合を、臨床上で重要な指標としています。

この点を加味して、考察に修正しています（6-7 ページ、48-49 ページ）。

なお、【2.】の回答の通り、技術概要図の「コンパニオン診断に基づく治療」の数を修正したため、下記の数字も一部修正しました。

F1CDx によって、推奨治療に変化がなかった者(コンパニオン診断に基づく保険治療のみ) 4 名

F1CDx によって、推奨治療の選択肢が増えた者(上記 2 つとも保有する症例)  
24 名→23 例

F1CDx によって、新たな推奨治療が得られた者(治験・臨床試験、適用外使用)  
77 例→78 名

以上

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名：マルチプレックス遺伝子パネル検査

2022年10月5日

京都大学医学部附属病院・武藤 学

1. マルチプレックス遺伝子パネル検査でコンパニオン診断薬の置き換えが可能かどうかを考察するために、マルチプレックス遺伝子パネル検査と、コンパニオン診断薬の両方の検査を受けている患者さんがいらっしゃいましたら、遺伝子変異の結果の一致率を示してください。

### 【回答】

今回実施した先進医療Bの Protokolでは、個別のコンパニオン診断に関するデータ取得は規定しておりませんので、遺伝子変異の一致率に関する情報は持ち合わせません。

一方、Foundation One CDxにおけるコンパニオン診断の既承認品等との同等性に関しては添付文書に記載されておりますので、そちらを参照していただければ幸いです。（別添資料 6 ページ 7）同等性試験）

以上