

## Metodevarsel - companion diagnostics

### 1. Status og oppsummering

Tester som påviser endringer i RET genen ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel

#### 1.1 Oppsummering

Dette metodevarselet tar utgangspunkt i test for RET (REarrangert ved Transfeksjon) som «companion diagnostic» for behandling med selpercatinib ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel. Mutasjoner i RET genen gir opphav til aktive former av tyrosine kinase (TKR), og som er assosiert med ukontrollert celledeling, invadering, og spredning i kroppen i nevnte kreftformer (1). Endringer i RET genen kan oppdages gjennom ulike metoder. Foreløpige søk i PubMed har ikke identifisert relevant forskningsdokumentasjon om nøyaktigheten av tester for RET-mutasjoner eller hvilken klinisk betydning en positiv test kan tenkes ha for sykdomsforløpet.

**Populasjon:** Personer med skjoldbruskkjertelkreft eller lungekreft

**Komparator:**

**Intervensjon:** RET testing

**Utfall:**

#### 1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

#### 1.3 Fagområde

**Hovedområde:**  
1: Kreftsykdommer  
2: Velg fagområde  
3: Velg fagområde

**Underområde:**  
Lungekreft  
Skjoldbruskkjertelkreft

#### 1.4 Tagger/søkeord

- Companion diagnostics
- Genterapi
- Medisinsk stråling
- Vaksine

#### 1.5 Status for bruk

- Markedsføringstillatelse
- FDA godkjenning
- CE-merking

**Kommentar:**

#### 1.6 Finansieringsansvar

- Specialisthelsetjenesten
- Folketrygd
- Kommune
- Annet:

#### 1.7 Status for godkjenning

- Under utvikling
- Under innføring
- Revurdering
- Brukes i Norge
- Brukes i EU/EØS
- Ny/endret indikasjon
- Ny/endret metode

**Kommentar:**

#### 1.8 Bestillingsanbefaling

- Metodevurderinger**
- Fullstendig metodevurdering
  - Hurtig metodevurdering
  - Forenklet metodevurdering

#### 1.9 Aktuelle områder for metoden

- Effekt
- Sikkerhet
- Helseøkonomi
- Organisatorisk
- Etikk
- Jus
- Annet:

**Kommentar:**

Det må avklares hvilke aspekter ved RET tester som anses mest klinisk relevante før det kan gjøres en bestillingsanbefaling fra Folkehelseinstituttets (FHI) side.

## 2. Beskrivelse av metoden

### Tester som påviser endringer i RET genen ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel

Generisk navn	Ikke spesifisert
Produktnavn	Ikke spesifisert
Produsenter	Ikke oppgitt

#### 2.1 Beskrivelse av metoden

<b>Status og prinsipp for metode</b>	<p>RET (REarrangert ved Transfeksjon) er et gen som består av 21 eksoner. Mutasjoner (eller fusjoner) i genen kan føre til abnormal celledeling, og det refereres til som et «proto-oncogen» hvor det har vært rapportert positive funn i opptil av 30 % pasienter med thyroidea kreft og hos 1-2 % hos de med lungekreft (1). Mutasjoner i RET genen gir opphav til aktive former av tyrosine kinase (TKR), og som er assosiert med ukontrollert celledeling, invadering, og spredning i kroppen i nevnte kreftformer (1).</p> <p>Endringer i RET genen kan oppdages gjennom ulike metoder. Det er ikke alltid at immunhistokjemiske metoder er egnet for å oppdage mutasjoner, og fluorescence in situ hybridization (FISH) og reverse transcriptase PCR kan være komplementære diagnostiske verktøy. Neste generasjonssekvensering (NGS eller dypsekvensering) brukes for å kartlegge nukleotidrekkefølgen hos pasienter. I større studier gjort med lungekreftpasienter, har RET fusjonsgener vært forbundet med adenomkarsinom histologiske subtyper, aldri røykt status, ung alder og et mer fremtreden sykdomsbilde (2). DNA (eller RNA) kan trekkes ut fra perifer venøst blod hvor arvematerialet ekstraheres fra lymfocytter hvor analyseresultater kan affimeres ved bruk av PCR (3). Ved bruk av dypsekvensering (NGS) er det større muligheter for å oppdage RET mutasjoner (fusjoner), da store deler av arvemassen kan kartlegges samtidig. Det er samtidig viktig å være klar over at NGS baserte genpanel ikke oppdager alle typer genetiske feil hos pasienter.</p> <p>NGS arbeidet kan innebære tidkrevende analyser. Det er ikke innhentet nærmere opplysninger om metoder for DNA ekstraksjon og Real Time PCR målinger, eller bruk av Sangersekvensering som sammenligningsgrunnlag. Mulighet for å kunne utføre NGS øker på norske laboratorier, og paneltester som inkluderer høypenetrante gener vil være gunstig å utføre sett i sammenheng med klinisk relevans og nytteverdi på norske sykehus. DNA-varianter som ikke kan verken klassifiseres som nøytrale eller som patogene omtales oftest som varianter med usikker signifikans (VUS) (3). Negativ prediktiv verdi er vanskelig å vurdere for de fleste NGS-baserte paneler, og praksisen bør derfor ikke anses som aktuell som egnet differensialdiagnostikk uten komparentopplysninger (3).</p> <p>Tester for RET mutasjoner kan ikke tolkes eller leses uten klinisk kontekst, og det er viktig at personalet som jobber på laboratoriet mottar opplysninger om symptomer, sykdomsforløp, tidsutvikling, komorbiditet, alvorlighetsgrad og arvelig belastning (1).</p>
<b>Potensiell nytte</b>	<p>Hos pasienter med lungekreft kan det se ut til at RET testing vedrørende sensitivitet og spesifisitet er begrenset hos pasienter med små kreftsvulster, men at andelen falsk negative kan reduseres ved å bruk av NGS (6). Kostnadshensyn av de gener som analyseres bør gjenspeile klinisk nytteverdi for den spesifikke krefttypen. Analyser av DNA (eller RNA) i blodet, såkalt fritt sirkulerende tumor DNA (eller RNA) kan være med på å bestemme den prognostiske verdien gjennom RET målinger gjort ved NGS (6).</p>
<b>Sikkerhetsaspekter og risikoforhold</b>	<p>Lungekreft har høy dødelighet og det er et markant behov for å kunne tilpasse en optimal behandling til den enkelte pasient basert på prediktive testmarkører og effektestimater fra kliniske studier (7). Å ta valide vevsprøver fra lungetumorer eller skjoldbruskkjertler er ikke alltid gjennomførbart av tekniske årsaker eller at det utsetter pasienten for stor risiko (7). Å</p>

	anvende testmetoder for å analysere kreftcellenes egenskap uten å utsette pasienter for risikabel prøvetaking vil være et formål med klinisk praksis i nær fremtid.
<b>Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag</b>	<p>Ved lungekreft skiller det hovedsakelig mellom ikke-småcellet lungekarsinom (85 %) og småcellet lungekarsinom (15 %) (4). I Norden er lungekreft den vanligste kreftformen. I Norge er det den nest hyppigste kreftformen hos menn og den tredje hyppigste hos kvinner (4). Det er flere undergrupper av ikke-småcellet lungekarsinom. De vanligste er plateepitelkarsinom, adenokarsinom eller storcellet karsinom. Samlet utgjør ikke-småcellet lungekarsinom og småcellet lungekarsinom cirka 97 % av alle karsinomer i lungene (4). De er høygradig maligne og sterkt relatert til røyking. Av totalt 3351 nye lungekrefttilfeller i Norge i 2018, ble 1677 påvist hos menn og 1674 hos kvinner, forekomsten av lungekreft øker blant begge kjønn, men mest hos kvinner (4).</p> <p>Kreft i skjoldbruskkjertelen (thyroidea) utvikler seg ulikt iht til sykdomsforløp og prognose etter behandling, i omlag 90 % av tilfellene utgår maligne tumorer fra epitelcellene i thyroideafoyllene (5). Papillært thyroideakarsinom (PTC) utgjør de fleste tilfellene men det forekommer også follikulært thyroideakarsinom (FTC) og medullært thyroideakarsinom (MTC) hvor RET testing har vært mest undersøkt i sistnevnte (5). Forekomsten av palpable knuter er omkring 5 % i den voksne befolkningen, men ved ultralyd kan man påvise knuter hos opptil 70 % hvor andelen maligne tumorer er beskjedne (5). Andre typer kreft i skjoldbruskkjertel: differensierte folliklepitelderiverte, papillært thyroideakarsinom (PTC), udiffensiert anaplastisk thyroideakarsinom og lite differensiert thyroideakarsinom. I 2018 ble det diagnostisert 408 nye tilfeller av kreft i skjoldbruskkjertelen i Norge (5). Sykdommen rammer flere kvinner enn menn, i 2018 var det 294 kvinner og 114 menn som fikk diagnosen, hvor halvparten av de som rammes er under 50 år (5).</p>
<b>Dagens behandling</b>	Det vites ikke hvilken eksakt klinisk betydning en RET positiv test har å si for det videre sykdomsforløp for en pasient med lungekreft eller kreft i skjoldbruskkjertelen men et positivt resultat kan styrke den diagnostiske utredning og bidra med at genetiske forhold belyses ovenfor pasient og pårørende om prognose, helse og livskvalitet.
<b>Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics</b>	Se Metodevarsel fra Legemiddelverket LM07620 og LM07020

## 2.2 Referanser

- 1) Zhang Q, Xu C, Wang W, et al. Comparison of Rearranged During Transfection (RET) Gene Rearrangements in Primary Versus Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Med Sci Monit.* 2018;24:8207-8212.
- 2) Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(1):27-45. doi:10.1016/j.jtho.2017.10.021)
- 3) (Rovcanin B, Damjanovic S, Zivaljevic V, Diklic A, Jovanovic M, Paunovic I. The results of molecular genetic testing for RET proto-oncogene mutations in patients with medullary thyroid carcinoma in a referral center after the two decade period. *Hippokratia.* 2016;20(3):187-191.
- 4) <http://oncolex.no/Lunge>
- 5) <http://oncolex.no/Skjoldbruskkjertel?lq=print>
- 6) New Targets in Lung Cancer (Excluding EGFR, ALK, ROS1) Alessandro Russo<sup>1,2</sup> & Ana Rita Lopes<sup>1,3</sup> & Michael G. McCusker<sup>1</sup> & Sandra Gimenez Garrigues<sup>1</sup> & Giuseppina R. Ricciardi<sup>2</sup> & Katherine E. Arensmeyer<sup>1</sup> & Katherine A. Scilla<sup>1</sup> & Raneeh Mehra<sup>1</sup> & Christian Rolfo<sup>1</sup>
- 7) Tsuta K, Kohno T, Yoshida A, et al. RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(6):1571-1578. doi:10.1038/bjc.2014.36

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

Tester som påviser endringer i RET genen ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Foreløpige søk i PubMed har ikke identifisert relevant forskningsdokumentasjon om nøyaktigheten av tester for RET-mutasjoner eller hvilken klinisk betydning en positiv test kan tenkes ha for sykdomsforløpet.

Det er blitt søkt i clinical trials.gov hvor søket resulterte i 12 studier men uten dokumentasjon for kvaliteter ved testen (sensitivitet, spesifisitet, prediktiv verdi, intern / ekstern validitet).

Identifiserte pågående kliniske studier spesifikt for behandling av RET-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) eller kreft i skjoldbruskkjertel med selpercatinib, gir ikke utfyllende dokumentasjon om testmetoder brukt i seleksjon av pasienter til inklusjon i studiene.

#### 3.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater

#### 3.3 Metodevurderinger og -varsel

<b>Metodevurdering</b> <b>- nasjonalt/lokalt -</b> [Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i Norge.]	Angående om det er dokumentasjon basert på ulike innfallsvinkler: Sammenligning av tester – ikke utført. Prognostiske verdier av tester – ikke analysert. Sensitivitets / spesifisitetsanalyse – ikke utført. Kost-nytte analyse – ikke utført.
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt</b> <b>- internasjonalt -</b> [Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i utlandet, f.eks. EUnetHTA.]	Metoden er ikke under vurdering i det europeiske nettverket for metodevurdering, EUnetHTA.
<b>Metodevarsel</b>	Identifiserte metodevarsler for behandling av RET-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) eller kreft i skjoldbruskkjertel med selpercatinib, gir ingen nyttig dokumentasjon om hvilke testmetoder som er brukt i seleksjon av pasienter til inklusjon i studiene, eller nøyaktigheten av testmetodene.
<b>Publikasjoner ved revurdering</b>	Ikke relevant.

## 4. Versjonslogg

Tester som påviser endringer i RET genen ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel

4.1 Dato	4.2 Endringer gjort i dokument
17.09.2020	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.