

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧51）

評価委員 主担当： 真田  
副担当： 伊藤 技術専門委員： ー

先進医療 の名称	マルチプレックス遺伝子パネル検査
申請医療 機関	京都大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>がん遺伝子パネル検査は、Precision Medicineのコンセプトからは、初回治療の段階から症例毎にがん細胞の遺伝子異常に合わせた治療を選択したほうが、より効果が期待できたり、無駄な治療を回避できる可能性がある。</p> <p>本研究では、全身化学療法未施行の切除不能進行・再発癌（消化器・肺・乳腺・婦人科・悪性黒色腫）症例において、薬事既承認のがん遺伝子パネル検査（FoundationOne® CDxがんゲノムプロファイル、以下F1CDx）を用いてがん関連遺伝子の変異、挿入/欠失、増幅、融合などの解析を行い、コンパニオン診断を含むActionable/Druggableな遺伝子異常を有する症例の割合を求めることで、初回治療法選択における遺伝子プロファイリング検査の臨床的有用性を検証する。</p> <p>○主要評価項目：コンパニオン診断を含むActionableな遺伝子異常を有する症例の割合</p> <p>○副次評価項目：1）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、2）遺伝子異常に基づく推奨治療のマッチングスコア、3）Druggableな遺伝子異常を有する症例の割合、4）コンパニオン診断の遺伝子異常を有する症例の割合、5）シーケンス成功割合、6）エキスパートパネルによる推奨治療を実際に受けた症例の割合、7）全生存期間</p> <p>○目標症例数： 180例（登録症例数：183例）</p> <p>○試験期間： 2021年5月～2023年1月</p>

<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>&lt;以下、第140回先進医療技術審査部会からの更新内容&gt;</p> <p>○有効性の評価結果  実臨床の場で患者のメリットに繋がる重要な指標である「エキスパートパネルによる推奨治療を実際に受けた症例の割合」は、コンパニオン診断に基づく治療も含む場合で、19.8% (34/172、14.1～26.5%)、コンパニオン診断に基づく治療を含まない場合では、9.9% (17/172、5.9～15.4%)であった。また、実際に治療を受けた推奨治療はエビデンスレベルC以上であり、有効性が期待出来る内容であった。実際に治療を受けたエキスパートパネルによる推奨治療のうち、臓器横断的な適応のあるMicrosatellite instability-high (MSI-H), Tumor Mutation Burden High (TMB-H), NTRK融合遺伝子に基づく治療は、26.5% (9例)であった。米国では、BRAF V600E変異に対するMEK阻害剤とBRAF阻害剤のコンビネーション治療も臓器横断的な適応があるが、本研究でこの変異をもとに治療を受けていた症例を含めると、41.2% (14例)が臓器横断的な遺伝子変異に基づく治療を受けていた。さらに、実際に治療を受けた34例のうち30例 (88.2%)は、コンパニオン診断対象の遺伝子異常による治療を受けていた (本邦保険承認対象の原発巣に限定した場合でも、17例, 50.0%)であった。</p> <p>○安全性の評価結果 更新なし</p> <p>○結論 (後続観察研究にて生存調査等を予定している)  標準治療開始前にかん遺伝子パネル検査を実施した場合、TATが短いことからコンパニオン診断に基づく治療を受けることも可能であるし、コンパニオン診断が陰性であれば標準治療を受けるなど、多くの治療選択肢を提示できる。さらに、標準治療開始前からプロファイリングの結果を知ること増悪後に早期に次治療へ切り替えることが可能となり、患者毎に適切なタイミングでプロファイリング結果を参照し治療提案に繋げることができる。本研究の結果から、初回治療開始前にF1CDxを行うことで、適切なタイミングに、がん患者にとって多くの治療選択肢を提示できたことから、化学療法未施行の切除不能進行・再発固形癌に対するマルチプレックス遺伝子パネル検査の臨床的有用性が示されたと結論する。</p>
<p>臨床研究 登録ID</p>	<p>UMIN000042408</p>

主担当： 真田構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
-----	--

コメント欄: 主要評価項目「actionable な遺伝子を保有する割合」については 100% であり、本検査を First Line で行っても全例において何らかの有意な情報が得られる事がわかった。また、本技術の医療上の臨床的な有用性の判断に重要と考えられ、最終報告書で新たに記載された副次評価項目「標準治療以外のオプション治療を実際に受けられる割合」について、エキスパートパネルによる推奨治療を実際に受けた症例の割合は、コンパニオン診断に基づく治療を受けた症例を含む場合は約 20%、含まない場合は約 10% であり、実際に治療を受けた推奨治療のエビデンスレベルはすべてレベル C 以上であった。また、実際に治療を受けたエキスパートパネルによる推奨治療のうち、41.2% (14 例) が臓器横断的な遺伝子変異に基づくもので、実際に治療を受けた 34 例のうち 30 例 (88.2%) はコンパニオン診断対象の遺伝子異常による治療を受けている (本邦保険承認対象の原発巣に限定した場合でも 17 例 (50.0%) とのこと)。本研究における全適格検査例でエキスパートパネルによる推奨治療を実際に受けた症例の割合 19.8% (34/172 例) は、従前の厚生労働省ワーキンググループ令和 3 年度集計 6.8% (830/12,263 例) の 2.9 倍と報告されており、従前の治療選択方法に比べて標準治療開始前に一定数の症例が (治療開始時点では) 標準治療以外の最適と考えられる治療法にアクセスできる状況が本研究にて示されていると考える。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
-----	---

コメント欄：体外診断技術であり、安全性に問題はない。

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><b>B.</b> 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄: 技術的には成熟しており一連の操作は容易なものの、有用性の成立には当該分野を専門とした十分な経験と知識を有するエキスパートパネルが必要不可欠である。</p>	

<p>総合的なコメント欄</p>	<p>本研究によって、CDxの導入により従前に比べて標準治療開始前に一定数の症例が標準治療以外の最適と考えられる治療法にアクセスできる状況が示され、エキスパートパネルによる推奨が本検査によって質量ともに従来よりも効果的に機能し得ることが考えられた。</p> <p>一方で、このスキームで治療を行うことで生存時間等のアウトカムが改善するか否かが検証されたわけではなく、本技術が真に有効性を有するかどうかは、今後のより広範な観察研究や検証的な研究の結果を待つ必要があると思われる。</p>
------------------	--

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>本先進医療技術は体外診断に係る技術であり、技術の成熟度自体には問題ないと考えられるため、成熟したエキスパートパネルと連動して実施される範囲において、本技術の薬事承認を妨げるデータは得られていない。</p> <p>一方、生存時間の改善等、真の有効性を発揮するか否かについては、今後本技術が導入された後も様々な結果を収集して検討を加える必要があると考える。</p>
---	---

副担当： 伊藤構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：CDxによって、MBRTが決定できている症例が46.7%(49/105)となっているので、MBRTの決定に重要な役割を果たしていると考えられる。しかし、このスキームで治療を行うことによって、生存時間等のアウトカムが改善することが検証されたわけではないので、真に有効性を有するかどうかは、今後の検証的研究の結果を待つ必要があると思われる。	

安全性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：体外診断薬であるので、問題ないと思われる。	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：エキスパートパネルの専門性は高いと考えられる。	