

| | | |
|--------------------------------|------------------|--------|
| Krankenkasse bzw. Kostenträger | | |
| Name, Vorname des Versicherten | | |
| geb. am | | |
| Kassen-Nr. | Versicherten-Nr. | Status |
| Betriebsstätten-Nr. | Arzt-Nr. | Datum |

Begründung des Antrags auf Kostenübernahme für den OncoBEAM® RAS CRC Test

Sehr geehrte Damen und Herren,

die/der oben genannte Patientin/Patient befindet sich in meiner ärztlichen Behandlung. Bei ihr/ihm wurde ein metastasiertes kolorektales Karzinom (mKRK) mit folgenden Parametern diagnostiziert:

| | | | |
|---------------------|-----------|-----------------|----------------------------|
| Derzeitige Therapie | | | |
| RAS-Status | unbekannt | RAS-mutiert | RAS-Wildtyp |
| Gewebebiopsie | möglich | nicht möglich | |
| Biopsie Primarius | vorhanden | nicht vorhanden | kein verwertbares Ergebnis |

Die letzte RAS-Status-Bestimmung aus dem Primärtumor/Lebermetastase erfolgte am _____ .
Derzeit habe ich klinische Hinweise darauf,
(Begründung)

Aufgrund der Lokalisation der Metastasen/des aktuell reduzierten Gesundheitszustandes des Patienten (und/oder Patient nimmt Anti-Koagulantia zu sich) sehen ich/wir von einem invasiven Eingriff zur Gewinnung einer Biopsie der Metastasen zur Bestimmung des aktuellen RAS-Status ab.¹

Um dennoch den aktuellen RAS-Status für die Fortführung der gezielten Therapie meiner Patientin/meines Patienten zu ermitteln, möchte ich die nicht-invasive blutbasierte OncoBEAM® Technologie (sog. Liquid Biopsy/Liquid Profiling) für die RAS-Diagnostik einsetzen.²⁻⁵ Nur bei Patienten mit einem Wildtyp-RAS-Status ist eine anti-EGFR-Antikörper Therapie wirksam.⁶⁻⁹ Patienten mit Nachweis von Mutationen in den beiden RAS-Genen KRAS und NRAS profitieren nicht von einer anti-EGFR-Therapie und ein weiterer Einsatz des Medikamentes wäre sogar schädlich.¹⁰⁻¹²

Bei Patienten mit einem RAS-Wildtypstatus können während einer anti-EGFR-Therapie Tumorklone mit RAS-Mutationen neu auftreten und der Patient spricht in Folge nicht mehr auf die Therapie an.¹³⁻¹⁸ Ein frühes Erkennen solcher Mutationen kann dazu beitragen, die anti-EGFR-Therapie abzusetzen und dem Patienten durch einen frühzeitigen Wechsel auf alternative Therapiemaßnahmen Nebenwirkungen einer unwirksamen Therapie wie Hauttoxizität, Elektrolytstörungen, Anstieg der Leberenzymwerte und infusionsbedingte Reaktionen zu ersparen.¹⁹ Zudem ergibt sich eine erhebliche Kostenersparnis des Kostenträgers durch Wegfall eines Medikamentes, das üblicherweise wöchentlich (oder in doppelter Dosis zweiwöchentlich) gegeben wird.

In den aktuellen S3-Leitlinien des metastasierten kolorektalen Karzinoms sind derzeit standardisierte Liquid Biopsy Diagnostiken nicht enthalten.²⁰ Durch den Ausschluss plasmabasierter Diagnostiken im EBM-Leistungskatalog (Kapitel 11 & 19) wird die Situation für die Risiko-Nutzen-Bewertung der optimalen weiteren Therapieentscheidungen, von denen der Patient profitieren könnte, erschwert.²¹

Aus oben genannten Gründen wollen wir die die plasmabasierte OncoBEAM® RAS CRC Diagnostik durchführen.

Der OncoBEAM® RAS CRC CE-IVD Test ist ein qualitativer Diagnostiktest zur plasmabasierten Bestimmung von 34 All-RAS-Mutationen (Exon 2 Codon 12, 13, Exon 3 Codon 59, 61, Exon 4 Codon 117, 146 der Gene KRAS und NRAS) aus der zirkulierenden DNA, die aus dem Plasma extrahiert wird.³ Um die plasmabasierte Ermittlung des All-RAS-Status des Patienten zu ermöglichen, kommt im OncoBEAM® Testverfahren die hochsensitive BEAMing Technologie zum Einsatz.²²⁻²⁵ Mittels des OncoBEAM® RAS CRC Test kann bei Patienten mit unbekanntem oder unvollständigen RAS-Status jederzeit aktuell mit einer einfachen Blutentnahme der All-RAS-Status bestimmt werden.

Vorliegende Studienergebnisse zur plasmabasierten OncoBEAM® Diagnostik beim mKRK

Aktuelle Studien vorgestellt auf der ASCO 2015/2016 und ESMO 2015 zeigen an bis zu 238 getesteten Patienten übereinstimmend, dass die plasmabasierte OncoBEAM® RAS-Diagnostik im Vergleich zu gewebebasierten Verfahren eine sehr hohe Konkordanz von > 93% hat.^{26,27} Aktuelle Daten der prospektiven COBRA (Christie OncoBEAM RAS) Studie, vorgestellt auf der ESMO 2016, unterstützen die Ergebnisse der vorherigen Studien mit einer derzeitigen Konkordanz von >92% (64 getestete Patienten).²⁸ Die Liquid Biopsy-Technik hat zudem den theoretischen Vorteil, dass sie den RAS-Mutationsstatus aller Tumorläsionen und nicht nur den einer einzigen Biopsiestelle erfasst.

Aufgrund der eindeutigen gesetzlichen Regelungen und der medizinischen Notwendigkeit ersuche ich Sie daher höflich, dem vorliegenden Einzelfallantrag stattzugeben, um für unsere Patientin/unseren Patienten eine individuell optimale Therapie zu ermöglichen, ggf. unnötige Nebenwirkungen zu ersparen und um Kosten im Gesundheitssystem zu vermeiden.

Die Entscheidung für oder gegen eine mögliche gezielte anti-EGFR-Antikörper- oder Chemotherapie sollte nach den aktuellen Empfehlungen baldmöglichst erfolgen, da hierdurch dem Patienten ansonsten wertvolle Zeit verloren geht. Da die behandelnden Ärzte über die weitere Therapie zügig entscheiden möchten, müssen die Testergebnisse spätestens innerhalb der nächsten zwei Wochen vorliegen. Dies macht eine sehr zeitnahe Beauftragung des Tests erforderlich. Mit Blick auf diesen medizinischen Eilbedarf bitten wir Sie höflich um eine schnelle Entscheidung.

Mit freundlichen Grüßen

Arztstempel und Unterschrift

Literatur: 1. Speicher MR, Gerger A, Hoeffler G. Liquid Biopsies. *medizinische Genet.* 2016;28(2):245-250. 2. Grasselli J, Elez E, Caratù G, et al. O-024 Circulating tumor DNA extended RAS mutational analysis as a surrogate of mutational status of tumor samples in metastatic colorectal cancer and its impact on patient selection for anti-EGFR therapy. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 2):ii127-ii127. 3. Sysmex. Sysmex Inostics OncoBEAM™ RAS CRC Kit. Instr Use. 2016;OBMRASIVD.(REF ZR150148):1-22. 4. Hahn S, Tannapfel A, Friess H, et al. Clinical performance comparison of RAS mutation detection in plasma and tissue samples from stage IV colorectal cancer patients for first-line anti-EGFR therapy selection. *Eur Cancer Congr* 2015. September 2015:92. 5. Rodney J Scott, Susan Dooley, Wendy Lewis, Cliff J Meldrum, Peter Pockney, Brian Draganic, Steve Smith, Frederick S. Jones, Chelsea Hewitt, Hazel Philimore, Amanda Lucas, Elva Shi, Kateh Namdarian6, Timmy Chan, Danilo Acosta, S SBF. Concordance of RAS mutation status in metastatic CRC patients by comparison of results from circulating tumor DNA and tissue-based RAS testing. *Eur Cancer Congr* 2015. 6. European Medicines Agency (EMA). Erbitux (cetuximab). 2015;44(0). 7. Hübschen M, Fritsch D. Rote-Hand-Brief: Erbitux® (Cetuximab). Merck Serono. 2014;(0). 8. European Medicines Agency (EMA). Vectibix (panitumumab) [Bula]. 2015;44(0):1-4. 9. Schieker M, Gabriel K. Rote-Hand-Brief: Vectibix® (Panitumumab). Amgen GmbH. 2013. 10. Tack V, Ligtenberg MJL, Tembuysers L, et al. External Quality Assessment Unravels Interlaboratory Differences in Quality of RAS Testing for Anti-EGFR Therapy in Colorectal Cancer. *Oncologist.* 2015;20(3):1-7. 11. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-1034. 12. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol.* 2011;22(7):1535-1546. 13. Misale S, Yaeger R, Hobor S, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature.* 2012;486(7404):532-536. 14. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med.* 2015;21(7):795-801. 15. Morelli MP, Overman MJ, Dasari A, et al. Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment. *Ann Oncol.* 2015;26(4):731-736. 16. Diaz LA, Williams RT, Wu J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature.* 2012;486(7404):4-7. 17. Vilar E, Taberner J. Cancer: Pinprick diagnostics. *Nature.* 2012;486(7404):482-483. 18. Yamada T, Iwai T, Takahashi G, et al. Utility of KRAS mutation detection using circulating cell-free DNA from patients with colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2016;107(7):936-943. 19. Baraniskin A, Schmiegel W. Liquid Biopsy beim Kolonkarzinom: Klinische Relevanz und Ausblick. *Onkol heute.* 2016;4:22-24. 20. Onkologie Leitlinienprogramm. Colorectal Carcinoma. S3-Leitlinie. 2014;(August):1-243. 21. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2016;4:1-1409. 22. Dressman D, Yan H, Traverso G, Kinzler KW, Vogelstein B. Transforming single DNA molecules into fluorescent magnetic particles for detection and enumeration of genetic variations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(15):8817-8822. 23. Li M, Diehl F, Dressman D, Vogelstein B, Kinzler KW. BEAMing up for detection and quantification of rare sequence variants. *Nat Methods.* 2006;3(2):95-97. 24. Diehl F, Li M, He Y, Kinzler KW, Vogelstein B, Dressman D. BEAMing: single-molecule PCR on microparticles in water-in-oil emulsions. *Nat Methods.* 2006;3(7):551-559. 25. Diehl F, Schmidt K, Durkee KH, et al. Analysis of Mutations in DNA Isolated From Plasma and Stool of Colorectal Cancer Patients. *Gastroenterology.* 2008;135(2). 26. Jones FS, Edelstein D, Wichner K, Ross C, Holtrup F. Blood-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in CRC patients: Concordance of results from circulating tumor DNA and tissue-based RAS testing. *ESMO* 2015. 2015;Submitted:60060. 27. Jones FS, Edelstein D, Wichner K, et al. Performance of standardized BEAMing platform for detecting RAS mutations in the blood of metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *ASCO* 2016. 2016:11538. 28. Saunders P, Cooney C, Edelstein DL, et al. Performance assessment of blood based RAS mutation testing: concordance of results obtained from prospectively collected samples. *ESMO* 2016. 2016;(526P).

2016_10_31_DE_D