

Generaldirektör Sofia Wallström och arbetsgrupp, TLV  
För kännedom: NT-rådets ordförande Gärd Lärfars

**Kommentarer till "Underlag för beslut i regionerna: FoundationOne CDx",  
TLV Dnr 77/2018, 1538/2019.**

Undertecknade har som representanter för molekylärpatologiska laboratorier i Sverige besvarat den enkät kring molekylär cancerdiagnostik som är en del av underlaget och är aktiva inom det nationella samarbetsprojektet Genomic Medicine Sweden. Nedan sammanfattas de viktigaste punkterna där vi upplever att information inte överensstämmer med beprövad erfarenhet eller med faktiska förhållanden inom den svenska molekylära patologin. Vi svarar förstås gärna på uppföljande frågor både kring dessa punkter och kring annat där ni tror att vi kan bidra.

**1. Foundation OneCDx (F1CDx) som direkt ersättning för dagens volymanalyser** (molekylär karakterisering av framförallt lungcancer, kolorektalcancer och maligna melanom). I rapporten beskrivs F1CDx som ett alternativ som jämfört med dagens diagnostik detekterar fler kliniskt relevanta mutationer, förbrukar mindre mängd vävnadsmaterial, och kan användas på prover med lägre andel maligna celler.

- a) I rapportens sammanfattning (s. iv) beskrivs att "TLV bedömer att standardmetoderna för diagnostisering som företaget angett i sitt underlag är relevanta jämförelsealternativ". Viktigt att veta i detta sammanhang är att en jämförelse av förmågan att detektera kliniskt relevanta genetiska förändringar mellan F1CDx och etablerade NGS-plattformar i Sverige inte har gjorts. Det referenser som citeras i rapporten jämför F1CDx istället med tidigare generationer av NGS-plattformar.
- b) Vidare sammanfattas att (s.iv) "TLV bedömer att det finns fördelar med FoundationOne CDx jämfört med det som idag är standardmetoder som inte beaktas i den hälsoekonomiska utvärderingen, t.ex. i form av en större känslighet och precision i diagnostiken." Detta stämmer inte. Dagens etablerade NGS-metoder täcker brett kliniskt relevanta förändringar i de beskrivna generna. Det finns ingen anledning att tro att exempelvis behandlingsstyrande EGFR-mutationer i lungcancer skulle missas med etablerad diagnostik, vilket antyds i rapporten (s.22). Dessutom kräver F1CDx att ett vävnadsprov innehåller minst 20 % tumörceller. Etablerad NGS-diagnostik i Sverige är känsligare, d.v.s. validerad ned till en tumörcellshalt på 10%, och kan därför användas på en större andel av cancerprover. Den andel tumörceller som F1CDx kräver motsvarar precis den gräns som enligt internationella konsensusdokument anses vara tolerabel för rutinmässig karakterisering av lungcancer och är avsevärt högre än den gräns (5%) som enligt samma dokument förordas för vanligt förekommande resistensmutationer.
- c) Sidan 30: "En till aspekt som inte speglas i TLV:s hälsoekonomiska analys är att diagnosticering med FoundationOne CDx kräver mindre tumörmaterial" Detta stämmer inte heller. F1CDx kräver i själva verket betydligt mer vävnadsmaterial (enligt aktuella "Specimen Instructions" för F1CDx) jämfört med etablerad klinisk NGS-analys, även om man inbegriper kompletterande RNA-analyser och immunohistokemi.

- d) En central aspekt för cancerdiagnostik är att cytologiskt material vid flera centra i Sverige utgör grunden för en betydande andel av den molekylära diagnostiken vid metastaserad cancer. Detta diskuteras inte i rapporten. Även om F1CDx skulle kunna valideras för denna typ av material så är detta inte gjort och någon möjlighet att skicka in annat än formalinfixerat, paraffinbäddat material finns idag ej.

Ovanstående innebär att vi bedömer att man med användning av F1CDx, istället för i Sverige etablerade NGS-analyser, i den tänkta målgruppen patienter med allvarlig metastatisk sjukdom sannolikt hittar en mindre andel patienter som kan komma ifråga för de målinriktade behandlingar som idag är godkända i Sverige – då de små biopsierna inte räcker till, cytologiska prover inte kan analyseras och prover med låg tumörcellshalt ej kan bli föremål för analys.

## **2. Breda genpanelers betydelse för behandlingsstyrning och diagnostik**

Rapportens text utgör till stor del en allmän diskussion av de möjliga fördelar som kan uppnås genom bredare genetisk karakterisering (i texten benämnt Comprehensive Genomic Profiling; CGP) av solida tumörer. Diskussionen förs därmed långt utanför gällande vårdprogram, liksom utanför indikationstexter för godkända läkemedel. Alla de genförändringar som anges i vårdprogram och indikationstexter för godkända läkemedel kan redan idag detekteras inom svensk klinisk molekylär patologi.

När det gäller bröstcancer beskrivs etablerad testning för HER2(ERBB2, Tabell 10)). Viktigt att veta är att genpaneler som F1CDx inte kan ersätta denna testning p.g.a. bristande känslighet för HER2-amplifiering där redan en kvot  $\geq 2$  utgör grund för positiv, behandlingsbar HER2-status.

Fusionsgener är det område som i dagsläget är mest betjänt av det som i texten kallas Comprehensive Genomic Profiling (CGP). Mest tydligt blir detta för nya läkemedel där många tumörformer kan bli föremål för terapi och där alla typer av fusioner ännu ej beskrivits. Som exempel på detta förväntas i Sverige introduktion av hämmare mot NTRK1-3. Det bör i detta sammanhang noteras att F1CDx med sin DNA-baserad fusionsgensdetektion endast kan detektera fusioner i begränsade, i dagsläget kända hotspots. För CGP av fusionsgener krävs alltså helt andra tekniska lösningar än F1CDx.

De NGS-paneler som används idag, inklusive F1CDx, har ett tydligt fokus på behandlingsprediktion och underlag för studieinklusion, snarare än på diagnostik i bemärkelsen tumörtypning. Exempelvis ingår ingen information om tumörursprung i utlåtanden efter testning med F1CDx, vilket en läsare kan få intryck av i rapporten (s. 6-7): "Roche AB konstaterar att i 70 procent av fallen kan primärtumören hittas med traditionella histopatologiska och moderna immunhistokemiska metoder och att de övriga 30 procent (437) av CUP patienter är berättigade till analys med FoundationOne CDx (tabell 2)".

## **3. Beräkningar kring ekonomi**

Roches beräkningar utgår delvis från ett hypotetiskt scenario där kliniska paneler skulle kompletteras med helexomsekvensering (s.26). Denna analys är avbåde tekniska och ekonomiska skäl ej lämplig för rutinbiopsier från cancerpatienter när det gäller analys av MSI (mikrosatellitinstabilitet) och TMB (tumörmutationsbörda). Helexomsanalyser, som idag endast används inom forskning, kräver betydligt mer vävnassmaterial/DNA, högre tumörcellshalt (över 30 %), och sekvensning av matchat normalprov.

Roche anger att kostnaderna för infrastruktur inom svensk molekylärpatologi är underdrivna och att kostnad för att ta fram beslutsstöd tillkommer. Rörande beslutsstöd tillhandahålls idag sådant rutinmässigt för alla besvarade mutationer som rapporteras. Skriftliga svar och tolkningar från svenska molekylärpatologienheter är till skillnad från svar från F1CDx också utformade utifrån svenska vårdprogram och indikationstexter. I befintligt pris ingår även beslutsstöd per telefon och deltagande i multidisciplinära ronder.

Det bör framhållas att det som i rapportens text benämns som "standardmetoder" och som kontrasteras mot F1CDx, i all väsentlighet utgörs av NGS-baserade genpanelsanalyser (amplikonbaserade eller target capture) med resultatrapportering som inkluderar kliniskt beslutsstöd. Det finns ur metodologisk synpunkt alltså ingen principiell skillnad mellan "standardmetoderna" och F1CDx. Den skillnad som föreligger är kvantitativ och betingas av antalet gener som ingår i olika panelalternativ."

Preanalytiska kostnader för arkivarbete, framplockning av vävnadsmaterial, patologgranskning av material inför analys och vävnadssnittning är inte inräknade i rapportens kostnader för F1CDx. Dessa kostnader ingår dock i de angivna priserna för dagens standardanalyser.

Värt att beakta vad gäller kostnader är även att det Roche föreslår endast gäller molekylär profilering av maligna tumörer. Nuvarande infrastruktur, instrumentering och kompetens som byggts upp inom sjukvården för sekvenseringsbaserade analyser innebär ett samutnyttjande mellan flera andra diagnostiska discipliner (t.ex. ärftliga sjukdomar, immunologi, mikrobiologi etc). Extern molekylär karakterisering av just de maligna sjukdomarna skulle därför öka kostnaderna för kvarvarande klinisk sekvensbaserad diagnostik.

### **Sammanfattning**

CGP är en viktig framtida princip för karakterisering av maligna tumörer och verktyg för detta är under införande i svensk sjukvård. För den patient där molekylär analys genomförts enligt klinisk praxis utan att någon behandlingsgrundande genetisk förändring detekterats och där tillgång finns till studier eller behandlingar utanför klinisk praxis inom ramen för studier kan en mer omfattande analys också redan idag ge kliniskt värdefull information. Roches version av CGP är däremot av flera skäl inte lämpad för att ersätta befintliga analyser.

Inom Genomic Medicine Swedens (GMS) arbete med design av CGP-paneler har ett flertal kommersiella alternativ jämförts med egendesignade alternativ för CGP genom analyser av ett nationellt referensmaterial. Arbetet är nu i slutet av den tekniska designfasen och förväntas resultera i färdigvaliderade paneler för cancer under 2020, vars analys integreras med sekvenseringsanalyser inom andra discipliner.

**För Genomic Medicines referensgrupp för solida tumörer**

*Johan Botling, överläkare/docent*

Medicinskt Ledningsansvarig Läkare, Molekylärpatologiska laboratoriet, Klinisk patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala. Co-chair för referensgruppen för solida tumörer inom Genomic Medicine Sweden. Sammankallande KVASt-gruppen för molekylärpatologi.

*Henrik Fagman, specialistläkare/universitetslektor*

Medicinsk processledare solida tumörer och ärftlig cancer, Centrum för Medicinsk Genomik, Verksamhet Patologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

*Anders Edsjö, överläkare/PhD*

Processledare molekylär patologi, Sektionschef patologi, Klinisk genetik och patologi, Region Skåne. Vice ordförande för ledningsgruppen och co-chair för referensgruppen för solida tumörer inom Genomic Medicine Sweden. Adjungerad till styrelsen för Svensk förening för patologi med ansvar för molekylär patologi.