

NT-rådet: Ordförande Gärd Lärfars, koordinator Sofie Alverlind.

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

På begäran av NT-rådet insänder vi härmed förtydliganden och källhänvisningar till våra tidigare kommentarer till ovanstående TLV-rapport. Undertecknade representerar arbetsutskottet för Solida Tumörer inom Genomic Medicine Sweden (GMS).

Punkterna nedan refererar till stycken/punkter i våra kommentarer insända 2019-08-09. Citat och referenser från TLV-rapport kursiveras och skrivs ut vid varje punkt. De referenser vi själva lagt till refereras med nummer inom parentes och listas i separat referenslista längst ned i texten.

1a. Angående "relevanta jämförelsealternativ"/"standardmetoderna för diagnostisering" citeras i TLV-rapporten följande publikationer:

[8] J. H. Suh, A. Johnson, L. Albacker, K. Wang, J. Chmielecki, G. Frampton, et al., "Comprehensive Genomic Profiling Facilitates Implementation of the National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Lung Cancer Biomarker Testing and Identifies Patients Who May Benefit From Enrollment in Mechanism-Driven Clinical Trials," *Oncologist*, vol. 21, pp. 684-91, Jun 2016.

Kommentar: Artikeln som accepterades i början av år 2016 beskriver utfall av sekvensering utförd 2012-2015. Endast allmänna jämförelser görs med annan NGS-baserad analys som då utfördes, t.ex. "Many NGS platforms are hotspot tests that are limited to the detection of point mutations and some indels, and cannot identify copy number alterations or rearrangements", vilket inte motsvaras av den NGS-analys som idag är klinisk rutin.

[33] F. Meric-Bernstam, L. Brusco, K. Shaw, C. Horombe, S. Kopetz, M. A. Davies, et al., "Feasibility of Large-Scale Genomic Testing to Facilitate Enrollment Onto Genomically Matched Clinical Trials," *J Clin Oncol*, vol. 33, pp. 2753-62, Sep 1 2015.

Kommentar: TLV använder referensen i följande mening:

"Enligt företaget så kan "hotspot" tester såsom AmpliSeq Hotspot test detektera utvalda förändringar men missa nyckeldelar av EGFR genen, inkluderande EGF delen och tyrosin kinas [33]."

Artikeln publicerades juni 2015 och datainsamlingen avslutades i augusti 2014. Det är svårt att se att denna beskrivning av tidig panelbaserad NGS-sekvensering underbygger påståendet i TLV:s text och dess relation till den sekvensering som är i kliniskt bruk idag är oklar.

[35] A. B. Schrock, G. M. Frampton, D. Herndon, J. R. Greenbowe, K. Wang, D. Lipson, et al., "Comprehensive Genomic Profiling Identifies Frequent Drug-Sensitive EGFR Exon 19 Deletions in NSCLC not Identified by Prior Molecular Testing," *Clin Cancer Res*, vol. 22, pp. 3281-5, Jul 1 2016.

Kommentar: Artikeln citeras av TLV:s rapport i följande sammanhang:

"Enligt företaget så har FoundationOne CDx förbättrat profileringen av patienter med olika cancersjukdomar: ... Detekterade EGFR exon 19 förändringar i 17 procent (12 av 71) av patienterna med icke-småcellig lungcancer som tidigare varit negativa för EGFR med "hotspot" testning [35]."

Artikeln submitterades under år 2015 och beskriver jämförelse av företagets sekvensering med "... *prior molecular EGFR testing using "hotspot" (assaying for common EGFR alterations without additional broader interrogation of the gene) PCR-based assays...*".

De tester som man jämför mot beskrivs inte närmare, men det framstår som tydligt att de är av en annan omfattning och sannolikt till och med av annan typ (förmodligen allelspecifik PCR och ej NGS) än dagens kliniskt utförda karakterisering av EGFR vid lungcancer. De vanligast använda NGS-paneler som är i kliniskt bruk täcker bl.a. hela den genomiska region som artikeln diskuterar.

[36] J. S. Ross, L. M. Gay, K. Wang, S. M. Ali, S. Chumsri, J. A. Elvin, et al., "Nonamplification ERBB2 genomic alterations in 5605 cases of recurrent and metastatic breast cancer: An emerging opportunity for anti-HER2 targeted therapies," *Cancer*, vol. 122, pp. 2654-62, Sep 1 2016.

Kommentar: Artikeln som accepterats i början av år 2016 beskriver andra genetiska förändringar i genen ERBB2 än amplifiering i en subgrupp av bröstcancerpatienter. Artikeln konkluderar att dessa förändringar ej är "... *commonly detected by other methods...*" och att de är "... *undetectable by standard-of-care IHC or FISH tests.*". Det är helt riktigt att dessa förändringar ej detekteras med IHC eller FISH. Någon jämförelse med dessa metoder är ej meningsfull och görs heller ej i artikeln. De vanligast använda NGS-paneler som är i rutinbruk har täckning för 99% (139/141) av de varianter i genen ERBB2 som beskrivs i artikeln.

Referenserna beskriver således äldre generationer av analysplattformar som inte speglar de NGS-plattformar som är etablerade i Sverige för diagnostik idag.

1b. Angående "känslighet och precision" skriver TLV att:

"TLV bedömer att FoundationOne CDx har en hög känslighet och noggrannhet och är en väl validerad metod som kan detektera genetiska förändringar som inte alltid kan detekteras med standardmetoderna."

Kommentar: För detta citat, liksom för citaten nedan, är det oklart vad som avses med "standardmetoderna". Vilka genetiska förändringar som kan detekteras beror givetvis på vilka gener som undersöks. Om det är förändringar i de gener som idag utgör indikation för i Sverige idag godkänd behandling är det svårt att se vad som underbygger påståendet.

"I kostnadsanalysen tas t.ex. inte hänsyn till fördelen med att FoundationOne CDx tar fram ett bredare spektrum av information om tumörmaterialet samt att NGS-tester har visat sig ha en högre känslighet och noggrannhet än standardmetoder [8, 34-36]."

Kommentar: Som beskrivits ovan (1a) är det som TLV beskriver som "standardmetoder" antingen tidigare versioner eller andra metoder än de som är i kliniskt bruk idag. Standardmetoder för klinisk molekylär karakterisering utgörs idag just av NGS-tester.

"TLV bedömer att det finns fördelar med den utvärderade produkten jämfört med det som idag är standard, till exempel i form av en större känslighet och precision i diagnostiken, vilken i sin tur kan påverka behandlingsval för enskilda patienter."

"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."

Kommentar: Vi kan inte finna referenser som underbygger TLV:s påståenden om att produkten har "... *jämfört med det som idag är standard ... större känslighet...*". Enligt "Specimen instructions" på FoundationOne's svenska hemsida (1) framgår att optimal tumörcellshalt för FoundationOne CDx är

30%, minimum 20 %. Krav på minst 20% tumörcellshalt beskrivs också i "FDA Summary of Safety and effectiveness" (3). De svenska jämförelsealternativen är validerade ner till en känslighetsnivå motsvarande 10 % tumörceller. Det är oklart vad som avses med "... större ... precision i diagnostiken" och vad som i relation till existerande diagnostiska guidelines, vårdprogram och indikationstexter underbygger detta påstående rörande de metoder som används inom rutinmässig klinisk molekylär karakterisering.

1c. Angående anspråk på mängd vävnadsmaterial skriver TLV att:

"En till aspekt som inte speglas i TLV:s hälsoekonomiska analys är att diagnosticering med FoundationOne CDx kräver mindre tumörmaterial ..."

Kommentar: Vi har inte funnit någon information som underbygger TLV:s påstående i relation till de metoder som används inom rutinmässig klinisk molekylär karakterisering. Enligt "Specimen instructions" (1) på FoundationOne's svenska hemsida (1) ska 10 ofärgade snitt med vävnadsarea 25 mm² motsvarande vävnadsvolym på 1 mm³ skickas in. Detta motsvarar betydligt mer vävnad än det som förbrukas med etablerade NGS-metoder i Sverige. I andra dokument (3) framgår att 0,6 mm³ vävnad kan räcka för utbyte av minst 50 ng. Den NGS-teknik som fyra av de sju molekylärpatologilaboratorier (som deltog i TVLs enkät) använder kräver endast input av 10 ng DNA (4).

1d. Angående cytologiskt material. I ovan beskrivna dokument om FoundationOne CDx (1-3) beskrivs endast användning av FFPE vävnadsmaterial till FoundationOne CDx. Om Roche accepterar analys även av formalinfixerade cellpelletar från cytologiskt material öppnar detta för analys av vätskebaserad cytologi. Detta möjliggör dock fortsatt inte användning av material från utstryksglas, en vanligt förekommande typ av material inom den molekylära patologin idag då annat material inte finns att tillgå.

2. Angående fusionsgener. Svårigheterna med att detektera fusionsgener på DNA-nivå beror på att långa sträckor av intronsekvens behöver analyseras vilket i många fall är omöjligt p.g.a. repetitiva sekvenser. Utmaningen beskrivs i en aktuell sammanfattning (5). Svårigheterna har exempelvis föranlett Memorial Sloan-Kettering att komplettera sin DNA-panel (med liknande upplägg som FoundationOneCDx) med RNA-baserad analys (6). Detta är också en strategi vi beslutat oss för att anamma inom GMS.

Vi vill upprepa att våra kommentarer (i detta och tidigare dokument) berör TLVs hälsoekonomiska utredning kring FoundationOne CDx i relation till *befintlig* NGS-diagnostik. Vårt arbetsutskott för Solida Tumörer/GMS har fått i uppdrag den nationella styrgruppen för GMS (utsedd av landets regiondirektörer och dekaner) att utveckla och implementera bred sekvensdiagnostik för cancersjukvården i Sverige. Vi diskuterar gärna vidare med NT-rådet och andra regulatoriska strukturer hur detta införande ska gå till, vilket med fördel diskuteras i en separat process oberoende av TLV:s specifika rapport kring FoundationOne CDx.

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 processansvarig läkare för 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.

Referenser

1. https://www.foundationmedicine.se/content/dam/rfm/sv_SE/Documents/F1CDx_Specimen_Instructions_SE_FMI_1018_0012.pdf
2. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf
3. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019B.pdf
4. <http://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/Flyers/oncomine-focus-assay-flyer.pdf>
5. Davies KD, Aisner DL. Clin Cancer Res. 2019 25:4586-4588.
6. Benayed et al. Clin Cancer Res. 2019 25: 4712-4722