

Underlag för beslut i regionerna

# FoundationOne CDx

Medicinteknisk produkt som är en diagnostisk tjänst för solida tumörer, vilken omfattar extraktion av genetiskt material från patientprover, next generation sequencing-baserad genetisk analys, bearbetning med bioinformatik och sammanställning av beslutsstöd, vilka kan användas som stöd för val av behandling av cancerpatienter

## **Utvärderad användning**

FoundationOne CDx som molekylärdiagnostiskt test för patienter med solida tumörer

Datum för expediering av underlag: 2019-05-29

# Medicinteknikuppdraget

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska utvärderingar av utvalda medicintekniska produkter. Inom ramen för detta arbete fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

Mottagare av TLV:s hälsoekonomiska utvärdering är NT-rådet (rådet för nya terapier) som ger rekommendationer till regionerna baserat på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström  
Generaldirektör

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (medicinsk utredare), Ina Schöffner (hälsoekonom), Sigrid Klaar (medicinsk rådgivare) och Åsa Carnefeldt Levin (jurist).

Kliniska experter: Loránd Levente Kis, biträdande överläkare, Svetlana Bajalica Lagercrantz överläkare, docent och Claes Lindh, biträdande överläkare. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

Företag: Roche AB

Diarienummer till beslut: 77/2018

Diarienummer till rättelse enligt 36 § förvaltningslagen: 1538/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

|   |  |
|---|--|
| <b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>                    | Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.<br><br>Begreppet listpris används inte.  |
| <b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>          | Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.<br><br>Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte. |
| <b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>   | Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.  |
| <b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b> | Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.   |
| <b>Behandlingskostnad</b>                                 | Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.  |

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <b>Apotekens försäljningspris</b> | Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.<br><br>Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte. |
|-----------------------------------|--|

### Klinikläkemedel och medicinteknik

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Avtalat pris</b>    | Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).<br><br>Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.                  |
| <b>Företagets pris</b> | Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.<br><br>Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte. |

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Molekylär diagnostik innebär karakterisering av genetiska varianter och förändringar som är associerade med en sjukdom. Sekvensering av DNA är en av metoderna för detta.
- Moderna sekvenseringstekniker, kallade Next Generation Sequencing (NGS), möjliggör snabb och effektiv sekvensering och diagnostik av sjukdomsassocierade genetiska avvikelser, vilket har revolutionerat medicinsk forskning och läkemedelsutveckling.
- Med NGS identifieras allt fler genetiska förändringar och nya målinriktade läkemedel utvecklas riktade mot dessa. Detta ökar möjligheterna till individanpassad behandling (personalized medicine) med större nytta för patienten.
- I Sverige pågår uppbyggnaden av Genomic Medicine Sweden som är en nationell satsning och syftar till att stärka precisionsmedicin över hela landet genom införande av storskaliga sekvenseringstekniker och genomik.
- FoundationOne CDx är en tjänst som innebär extraktion och NGS-baserad analys av genetisk information från solida tumörer, bearbetning med bioinformatik och sammanställning av ett beslutsstöd som utöver den genetiska informationen även innehåller information om tillgängliga målinriktade terapier, avsett att användas som stöd för läkare vid val av behandling till en enskild patient med cancer.
- FoundationOne CDx är en CE-märkt medicinteknisk produkt som kan detektera förändringar i 324 gener inklusive introner från 28 gener.
- Företaget har initialt analyserat användningen av FoundationOne CDx vid indikationerna icke-småcellig lungcancer, bröstcancer och cancer med okänd primärtumör (CUP). På förfrågan från TLV har företaget även analyserat användningen av testet vid cancerformerna melanom, kolorektalcancer och äggstockscancer.
- Företaget bedömer att cirka 26 procent av de som idag diagnostiseras med ovan nämnda indikationer är relevanta för analys med FoundationOne CDx.
- Antal patienter som år 2016 insjuknade respektive dog i Sverige i dessa sjukdomar är som följer: icke-småcellig lungcancer 3 868/3 677, bröstcancer 9 433/1 404, CUP 1 300/1 300, melanom 4 053/514, kolorektalcancer 6 721/2 715 och äggstockscancer 541/556.
- TLV bedömer att tillstånden för de analyserade cancerformerna i den fas av sjukdomen då testning med FoundationOne CDx främst är aktuell har mycket hög svårighetsgrad.
- TLV bedömer att standardmetoderna för diagnostisering som företaget angett i sitt underlag är relevanta jämförelsealternativ.
- FoundationOne CDx är analytiskt och kliniskt validerat, och den kliniska nyttan är dokumenterad i ett stort antal publicerade vetenskapliga artiklar.
- TLV baserar sin hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse. 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. Utöver själva diagnostiseringen kan vissa analysresultat från FoundationOne CDx komma att användas i senare behandlingsskeden och då innebära en kostnadsbesparing. Informationen som sammanfattas i beslutsstödet avseende tillgängliga målinriktade behandlingar kan också spara tid i samband med terapivalet.
- TLV bedömer att en systematisk användning av denna typ av teknik kräver tid för att integreras i vården och att vården i dagsläget inte är anpassad fullt ut för denna relativt nya möjlighet.
- En utvärdering av utfall och kostnader för behandling som ges som följd av en diagnosticering med FoundationOne CDx har inte utförts, då det stora antalet behandlingsalternativ skulle ha medfört stor komplexitet och osäkerheter.
- Företagets pris för FoundationOne CDx är 20 229 kronor per analys.

- Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys där kostnaden för diagnostisering av alla utvärderade solida tumörer med FoundationOne CDx är lägre jämfört med relevanta standardmetoder.
- Resultaten i TLV:s hälsoekonomiska analys påverkas av vilka metoder som används vid diagnostiseringen. I vissa fall utförs analys av så kallad mikrosatellitinstabilitet, vilket kan göras med teknikerna immunhistokemi, PCR eller en kombination av båda dessa tekniker.
- Det innebär att i TLV:s hälsoekonomiska analys är kostnaden för användning av FoundationOne CDx till företagets pris högre än standardmetoder vid alla utvärderade tumörtyper i de situationer då mikrosatellitinstabilitet inte analyseras eller analyseras med immunhistokemi eller PCR. I de fall då en initial bedömning av mikrosatellitinstabilitet med immunhistokemi kompletteras med PCR, blir kostnaden för FoundationOne CDx lägre än kostnaden för standardmetoder vid tillstånden icke-småcellig lungcancer, bröstcancer och CUP.
- Osäkerheten i kostnadsbedömningen är hög och ligger främst i vilka testmetoder som utgör standard vid de olika indikationerna idag samt vilken kostnad dessa är förknippade med. TLV har hämtat in uppgifter från de sex sjukvårdsregionerna och noterar att tester och kostnader kan skilja sig åt.
- En ytterligare aspekt i värdet av FoundationOne CDx beror på vilken data som kan delges sjukvården och forskningen. Idag delges den kliniska genetiska informationen beställaren, medan mera tekniska rådata inte görs tillgänglig. Företaget har dock framfört att deras ambition är att dela även denna typ av data i framtiden med sjukvården och akademien.
- TLV:s bedömning är att den breda genetiska information som genereras med FoundationOne CDx kommer att vara till nytta för både nuvarande patienter, för vilka testerna utförs, och framtida patienter, genom den forskning och läkemedelsutveckling som möjliggörs. Det finns dock i dagsläget ingen fullständig teknisk och legal lösning inom svensk hälso- och sjukvård för att ta emot sådan data på ett strukturerat sätt.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

## Förkortningar

---

EGF = epidermal tillväxtfaktor  
EGFR = receptor för epidermal tillväxtfaktor  
BRAF = serin/treonin-protein kinas B-Raf (involverad i cellsignallering och tillväxt)  
ALK = anaplastisk lymfoma kinas (involverad i celltillväxt)  
ROS1 = en form av receptor tyrosin kinas (involverad i cellsignallering och tillväxt)  
GMS = Genomic Medicine Sweden  
DNA = deoxiribonukleinsyra  
PCR = polymeras kedjereaktion  
FISH = fluorescence in situ hybridisering  
CGH = komparativ genomisk hybridisering  
NGS = Next Generation Sequencing (nästa generations sekvensering)  
WGS = helgenomsekvensering  
WES = helexomsekvensering  
RNA = ribonukleinsyra  
SBT = single biomarkörtest  
RET = receptor tyrosin kinas i gliaceller  
MET = receptor tyrosin kinas (involverad i cellsignallering och tillväxt)  
CGP = omfattande genomisk profilering  
TMB = tumörmutationsbörda  
MSI = mikrosatellitinstabilitet  
MMR = mismatch reparationsproteiner  
PD1 = programmerad celldödsprotein  
PD-L1 = programmerad celldödsligand  
FDA = The U.S. Food and Drug Administration  
EMA = European medicines agency  
KRAS = gen som kodar för proteinet KRAS som är involverat i celltillväxt, cellmognad och  
Celldöd  
ERBB2 =receptor liknande tyrosinkinase erbB-2 (oftast kallad för HER2)  
CUP = Cancer utan känd primärtumör  
HER2 = human epidermal tillväxtfaktor receptor 2  
PR = progesteronreceptor  
ER = östrogenreceptor  
PARP = Poly (ADP-ribos) polymeras (involverad i DNA reparation, genomisk stabilitet och  
programmerad celldöd)  
BRCA =bröstcancer känslighetsprotein  
MEK = mitogenaktiverat protein  
NRAS = gen som ger upphov till proteinet N-Ras som är involverat i celledelning  
CDKN2A = cyclin-beroende kinase inhibitor 2A  
PTEN =fosfatas och tensin homolog  
BRAFV600 = gen som kodar för proteinet B-Raf (negativ prognostisk faktor)  
Ki67 = cellcykel och tumörtillväxtmarkör  
MELAN A = melanoma antigen  
S100 = proteinmarkör i melanom  
SOX10 = transkriptionsfaktor  
HMB45 = protein human melanoma black  
PHH3 = fosforylerat histone H3  
cKIT = receptor tyrosin kinas protein  
PAD = patologiskanatomisk diagnos  
MLH1 = human mutL homolog  
PMS2 = mismatch reparations endonuclease 2  
MSH2 = DNA mismatch reparationsprotein  
MSH6 = DNA mismatch reparationsprotein Msh6  
CA125 = glykoprotein i mucinfamiljen som oftast är förhöjt vid epitelial ovarialcancer.

CEA = Carcinoembryonalt antigen (tumörmarkör som kan öka vid viss cancer)  
CA 19-9 = cancerassocierat antigen 19-9  
KVAST = Kommittén för kvalitet och standardisering  
CK7 = keratin 7 (cytokeratin)  
Pax8 = paraxial box gen 8 (kodar för en transkriptionsfaktor)  
CK20 = keratin 20 (cytokeratin)  
CDX2 = homeobox protein 2 (transkriptionsfaktor och markör för adenocarcinom i tarmar)  
WT1 = wilms tumörprotein (transkriptionsfaktor)  
GNAQ = guanin bindningsprotein subenhet alfa  
GNA11 = Guanin nucleotidbindande protein subenhet alpha-11  
EML4 = Echinoderm microtubule-associerat proteinliknande 4  
RAS = gen som gör proteiner involverade i signaleringsvägar som kontrollerar celltillväxt och  
celldöd  
RAF = protoonkogen serin/treonin proteinkinasa  
OS = total överlevnad  
ORR = övergripande responsfrekvens  
RR = responsfrekvens  
PFS = progressionsfri överlevnad  
HR = hazardkvot  
TTF = tid till behandlingsmisslyckande  
MNR = median ej uppnådd  
TP53 = tumörprotein 53  
n.a. = not applicable (inte tillgängligt)  
SCB = Statistiska Centralbyrån  
IHC = immunhistokemi

# Innehåll

---

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Medicinskt underlag FoundationOne CDx</b>                                | <b>1</b>  |
| 1.1      | <b>Bakgrund</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1.1    | Molekylär diagnostik och målstyrd cancerbehandling                          | 1         |
| 1.1.2    | Tekniken  | 2         |
| 1.2      | <b>Medicinteknisk produkt: FoundationOne CDx</b>                            | <b>4</b>  |
| 1.2.1    | Användning av FoundationOne CDx   | 4         |
| 1.2.2    | Beskrivning av testförfarandet  | 4         |
| 1.2.3    | Företagets val av indikationer och motivering av dessa                      | 5         |
| 1.2.4    | Antal patienter relevanta för analys med FoundationOne CDx                  | 6         |
| 1.3      | <b>Sjukdomstillstånden</b>  | <b>7</b>  |
| 1.3.1    | Icke-småcellig lungcancer   | 7         |
| 1.3.2    | Bröstcancer   | 8         |
| 1.3.3    | Cancer med okänd primärtumör  | 8         |
| 1.3.4    | Melanom   | 9         |
| 1.3.5    | Kolorektalcancer (tjock- och ändtarmscancer)                                | 9         |
| 1.3.6    | Ovarialcancer (äggstockscancer)   | 10        |
| 1.4      | <b>Diagnostisering och svårighetsgrad</b>                                   | <b>10</b> |
| 1.4.1    | Aktuella diagnostiseringsrekommendationer                                   | 10        |
| 1.4.2    | Jämförelsealternativ  | 12        |
| 1.4.3    | Svårighetsgrad för tillstånden  | 15        |
| 1.5      | <b>Klinisk evidens</b>  | <b>15</b> |
| 1.5.1    | Analytisk och klinisk validering samt klinisk nytta                         | 16        |
| <b>2</b> | <b>Hälsoekonomi</b>   | <b>23</b> |
| 2.1      | <b>Effektmått</b>   | <b>23</b> |
| 2.1.1    | Klinisk effekt  | 23        |
| 2.2      | <b>Kostnader och resursutnyttjande</b>                                      | <b>24</b> |
| 2.2.1    | Testkostnader   | 24        |
| 2.2.2    | Personalkostnader   | 26        |
| 2.3      | <b>Resultat</b>   | <b>27</b> |
| 2.3.1    | Företagets resultat   | 27        |
| 2.3.2    | TLV:s resultat  | 28        |
| 2.3.3    | Osäkerhet i resultaten  | 30        |
| <b>3</b> | <b>Utvärdering från myndigheter i andra länder</b>                          | <b>30</b> |
| <b>4</b> | <b>Sammanvägning</b>  | <b>31</b> |
|          | <b>Referenser</b>   | <b>33</b> |
|          | <b>Bilagor</b>  | <b>37</b> |
|          | Bilaga 1 Detaljerad beskrivning av testförfarandet med FoundationOne CDx    | 37        |
|          | Bilaga 2 Frågeformulär till patologer                                       | 38        |
|          | Bilaga 3 Viktade kostnader per indikation och region vid standardbehandling | 40        |



# 1 Medicinskt underlag FoundationOne CDx

---

## 1.1 Bakgrund

### 1.1.1 Molekylär diagnostik och målstyrd cancerbehandling

#### Molekylär diagnostik

Molekylär diagnostik och molekulär patologi innebär karakterisering av genetiska varianter och förändringar som är associerade med, eller definierar, en sjukdom eller en undergrupp av en sjukdom.

Sjukdomar klassificeras dels på basen av kliniska kriterier såsom symtom och objektiva fynd på patienten; dels på basen av olika undersökningar såsom laboratorieprover, röntgenbilder och hur den sjuka vävnaden ser ut i mikroskop, s.k. morfologisk diagnostik, vilket är en del av patologin (sjukdomsläran). Därutöver kan olika molekulära kännetecken i de sjuka cellerna påvisas med olika tekniker. Immunhistokemi är ett sätt, där olika molekulära strukturer påvisas i mikroskop med hjälp av antikroppar ("immunfärgningar"). Det kan t.ex. röra sig om strukturer på cellernas ytor, EGF-receptorn vid lungcancer, eller molekyler lokaliserade inne i cellen såsom hormonreceptorer vid bröstcancer. Ett annat sätt är att påvisa den genetiska förändringen eller varianten som ligger bakom den molekulära strukturen. Sjukdom kan vara associerat med både ett förändrat uttryck av normala proteiner i cellen och med uttryck av förändrade proteiner, vilket i båda fallen har en genetisk grund som kan påvisas med genteknik. Dessa molekulära förändringar som utgör utmärkande drag för en sjukdom kallas ofta biomarkörer.

En genetisk förändring kan finnas i könscellerna och kan ärvas från föräldrarna eller kan vara förvärvad, dvs uppstå i någon av cellerna hos en individ (somatisk förändring) [1]. På senare år har alltmer avancerade teknologier för karakterisering av cellernas genetiska innehåll utvecklats och för många sjukdomar, inte minst inom onkologin, finns idag kliniska och patologiska subgrupper som definieras av en viss genetisk förändring, t.ex. mutation eller genfusion (delar av två gener som kopplats ihop felaktigt).

#### Målstyrda läkemedel

Den utökade kunskap om olika tumörtyper genetiska bas som nu tillkommer i allt högre hastighet har möjliggjort en snabb utveckling av nya typer av cancerbehandlingar som är direkt riktade mot specifika biomarkörer. Sådana biomarkörstyrda behandlingar kallas i dagligt tal ofta målstyrda, målsökande eller målinriktade, på engelska "targeted therapies". Tack vare att dessa läkemedel verkar på de celler som har den aktuella förändringen möjliggör de att överbehandling kan undvikas, då endast patienter vars tumör har förändringen/biomarkören kommer att få behandlingen. Denna behandlingsprincip kallas för individanpassad eller skräddarsydd behandling, på engelska "personalized medicine" eller "precision medicine". I många fall ter sig biverkningarna från målsökande behandlingar också mer begränsade och/eller mindre allvarliga än för traditionella cellgifter, tack vare att det främst är tumörcellerna som har förändringen och därmed skadas av behandlingen - övriga celler i kroppen drabbas mindre. Exempel på typer av godkända målstyrda läkemedel är HER2-hämmare vid bröstcancer, EGFR-hämmare vid kolorektalcancer, BRAF-hämmare vid malignt melanom, och ALK- och ROS1-hämmare vid icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

Med ökad genetisk kunskap tillkommer allt fler målstyrda läkemedel och den molekulära karakteriseringen av tumörerna tycks bli allt viktigare och i vissa fall viktigare än den traditionella vävnadsbaserade sjukdomsindelningen. I EU är för närvarande två olika läkemedel under utredning för marknadsgodkännande med en så kallad vävnads-/histologi-oberoende indikation, dvs där biomarkören helt definierar indikationen, oberoende av vilken vävnadstyp tumören baseras på. (Dessa indikationer kallas även "tumöragnostiska".)

## Nationella och internationella satsningar

Utvecklingen går idag mot att den genetiska/molekylära karakteriseringen av tumörer får allt större betydelse vid såväl diagnostisering som val av behandling. Detta avspeglas i de stora satsningar som sker både i Sverige och runt om i världen avseende etablerandet av laboratoriemetodik, bioinformatik och datahantering på nationella och regionala nivåer. I Sverige pågår uppbyggnaden av Genomic Medicine Sweden (GMS) som är en nationell satsning med regionala centra som syftar till att stärka precisionsmedicinen över hela landet och därigenom möjliggöra en jämlik och högkvalitativ vård. Detta sker genom införandet av storskaliga sekvenseringstekniker och genomik (studiet av arvsmassan) inom hälso- och sjukvården. GMS består av 14 aktörer från Sveriges sju sjukvårdsregioner med universitetssjukhus samt tillhörande medicinska fakulteter och genomförs som ett brett samverkansprojekt mellan olika aktörer i samhället, där även näringsliv, myndigheter och patientföreningar är engagerade [2].

Inom Europa pågår idag liknande nationella satsningar i England, Skottland, Nederländerna, Frankrike, Irland, Grekland, Finland, Norge och Danmark.

### 1.1.2 Tekniken

#### Gener och genteknik

Arvsmassan som finns i alla<sup>1</sup> celler innehåller beskrivningen på cellernas funktioner och styr på så sätt hela kroppens funktioner. Den är uppbyggd av långa kedjor av deoxiribonukleinsyra (DNA), bestående av olika byggstenar som kan liknas vid bokstäver i ett språk. Dessa kan läsas av och användas som ritning för proteiner, av de processer i cellerna som bygger proteiner. En bit av DNA-strängen som kodar för ett protein kallas gen. Förändringar i gener som är associerade med sjukdom, t.ex. cancer, kan påvisas med olika tekniker och utvecklingen går snabbt framåt avseende vilka typer av förändringar som kan påvisas, hur snabbt och hur mycket genetiskt material som kan analyseras med en enskild testmetod.

Idag används många olika tekniker parallellt för att påvisa molekylära förändringar på både proteinnivå och gennivå, beroende på frågeställningen. Sangersekvensering (första generationens sekvensering), polymeras kedjereaktion (PCR), masspektrometrisk genotypning, fluorescence in situ hybridisering (FISH), komparativ genomisk hybridisering (CGH) och immunhistokemi, är exempel på metoder som används idag. De är tekniskt begränsade avseende antalet molekylära förändringar som är möjliga att analysera i en och samma analys och från ett vävnadsprov. I kombination med de små mängder provmaterial som man får genom en biopsi, kan inga av de traditionella metoderna möta det ökande antalet identifierade förändringar i cancerrelaterade gener som är av terapeutiskt intresse [3].

#### Next generation sequencing

Sekvensering är en process som används för att med biokemiska metoder bestämma ordningen på "bokstäverna" i den genetiska koden, dvs kvävebaserna (nukleotiderna) i DNA-sekvensen. På senare år har effektiva metoder, så kallad next generation sequencing (NGS), utvecklats. Detta är olika former av högteknologisk storskalig sekvenseringsteknik som gör det möjligt att analysera stora delar av det genetiska materialet snabbt i en och samma analys (massiv parallellsekvensering). Olika NGS plattformar använder sig av olika sekvenseringstekniker. Det som är gemensamt är att alla NGS plattformar sekvenserar miljontals små DNA-fragment, och varje del av DNA sekvensen sekvenseras ett antal gånger för att på så sätt ge ett högt s.k. sekvenseringsdjup<sup>2</sup> [4]. Den stora mängd data som genereras analyseras med hjälp av avancerad bioinformatik. Varje fragment pusslas ihop med hjälp av referensgenom tills man får ut en fullständig DNA-sekvens för det prov som analyserats [5].

<sup>1</sup> Med undantag av mogna röda blodkroppar som har gjort sig av med sin cellkärna

<sup>2</sup> Sekvenseringsdjup (depth of coverage) anger antal gånger som en specifik del av målområdet har sekvenserats

Teknologierna inom NGS har revolutionerat medicinsk forskning och har även lett till nya möjligheter för molekylär diagnostik och klinisk praxis. I takt med att allt fler cancerrelaterade genetiska förändringar identifieras och allt fler biomarkörstyrda behandlingar blir möjliga, desto viktigare blir det att olika potentiella behandlingsbara genetiska förändringar identifieras hos patienter med cancer [6].

Med NGS kan man sekvensera hela arvsmassan, även kallat genomet (whole genome sequencing [WGS]). Då ingår sekvensering av både de kodande delarna (exonerna) och de icke-kodande delarna (intronerna, som kan ha reglerande funktion). NGS kan även användas till att sekvensera en begränsad del av genomet såsom exoner av kända gener (whole exome sequencing [WES]) eller individuella gener (målinriktad sekvensering; targeted sequencing) [4, 5]. Även specifika DNA-modifikationer, såsom DNA-metylering eller DNA-proteininteraktioner samt molekylerna som styr proteintillverkningen, ribonukleinsyran (RNA), kan analyseras med NGS [4].

### Genpaneler

Under senare år har allt fler analyser för biomarkörer utvecklats som beslutsunderlag för målinriktade behandlingar [7]. I klinisk-patologisk rutinsjukvård har det varit vanligt att separata test utförs för varje biomarkör av intresse. Sådana tester kallas i företagens underlag för single biomarkör tester (SBT). Dessa metoder kräver större mängder patientvävnad om analyser för flera biomarkörer behöver göras.

Den ökande kunskapen om kliniskt relevanta genförändringar har lett till att antalet gener som bör testas hos en enskild cancerpatient har ökat. Detta har resulterat i att genpaneler och "hotspot"-paneler har utvecklats. En "hotspot"-panel testar endast exoner eller utvalda delar av genomet som är känt för att innehålla cancerrelaterade mutationer. Många NGS "hotspot"-tester är begränsade till att detektera punktmutationer samt insertioner och deletioner och kan inte detektera förändringar i antal genkopior eller rearrangemang. Dessa begränsningar är särskilt problematiska vid diagnostisering av icke-småcellig lungcancer, eftersom *ALK*, *ROS1* och *RET* rearrangemang och *MET* amplifikation inte kan identifieras med hotspot NGS plattformar [8].

I kontrast till "hotspot" NGS tester så kan man med en omfattande genomisk profilering (comprehensive genomic profiling [CGP]) göra en bredare profilering och analysera tumörens genomiska status samt utvärdera alla de huvudsakliga genomiska förändringarna (insertioner, deletioner, basparsubstitutioner, förändringar i antal genkopior och rearrangemang) i valda delar av cancerrelaterade gener. En CGP analys ger även information om tumörmutationsbördan (TMB) och mikrosatellitinstabilitet (MSI). Tumörmutationsbördan är ett mått på det totala antalet somatiska mutationer som finns i de kodande DNA-delarna av en tumör medan mikrosatellitinstabilitet anger närvaro av upprepade DNA-sekvenser (en eller flera baser) och beror på en defekt i de proteiner (MMR; mismatch repair proteiner) som är involverade i DNA-reparationsprocessen. Både hög MSI och hög TMB har associerats med bättre utfall vid behandling med immunterapi. Studier har visat att tumörer med en högre MSI och TMB svarar bättre på immunterapi riktade mot exempelvis PD-1/PDL1 [9, 10] [11]. En fas II studie visade att patienter med olika cancer typer med höga MSI, inklusive kolorektalcancer, prostatacancer, cancer utan känd primärtumör och cancer i bukspottskörteln, svarade på PD-1 hämmare. Vid artikelns publicering var studien inte avslutad och median totalöverlevnad och progressionsfri överlevnad var inte uppnådd. Dock visade studien att 20 procent av alla patienterna med olika tumörtyper hade uppnått full respons på behandlingen [12]. Detta fick till följd att The U.S. Food and Drug Administration (FDA) godkände pembrolizumab (Keytruda) för behandling av tumörer med hög MSI oavsett var i kroppen tumören finns [13, 14]. CGP analyserna är även kompletterade med en omfattande klinisk rapport vilken kan hjälpa till att förstå resultaten som erhålls från analysen. Foundation Medicine, ett amerikanskt bolag som ägs av Roche AB, är ett av flera företag som har utvecklat CGP tester.

## 1.2 Medicinteknisk produkt: FoundationOne CDx

FoundationOne CDx är ett kliniskt och analytiskt validerat beslutsstöd baserat på NGS. Testet är utvecklat av Foundation Medicine (marknadsförs av Roche AB) och är avsett för solida tumörer och utformat för att matcha patienter med effektiva målinriktade behandlingar, immunoterapier och deltagande i relevanta kliniska studier. I dagsläget kan testet upptäcka genetiska förändringar såsom bassubstitution, insertioner och deletioner, förändringar i antalet genkopior och genetiska rearrangemang i 324 gener inklusive utvalda introner från 28 olika gener. FoundationOne CDx analyserar också MSI och TMB [15].

I Europa CE märktes (IVD Directive 98/79EC) FoundationOne CDx i februari 2014. I november 2017 godkändes FoundationOne CDx av The U.S. Food and Drug Administration (FDA) som ett beslutsstöd för alla solida tumörer. Enligt godkännandet ska testet vara ett stöd för val av lämpliga FDA-godkända läkemedel vid behandling av icke-småcellig lungcancer, bröstcancer, äggstockscancer, melanom och kolorektalcancer [16]. I Sverige lanserades FoundationOne CDx under 2017 och fram till januari 2019 har testet använts på 52 cancerpatienter i Sverige (tabell 1).

I november 2018 bytte FoundationOne namn till FoundationOne CDx. Förändringar i samband med namnbytet var bland annat att FoundationOne CDx är kliniskt och analytiskt validerat med nio gånger fler prover och cellinjer jämfört med FoundationOne, att den har en uppdaterad lista av gener (324 gener) och att den har en förenklad rapport som innehåller patientrelaterade resultat, information om EU-godkända läkemedel och pågående kliniska studier som patienten kan delta i.

**Tabell 1** Fördelning av patienter som har analyserats med FoundationOne i Sverige och i vilket skede av sjukdomen analysen har skett.

| Indikation       | Antal patienter som analyserats med FoundationOne | Analys skett i ett senare skede | Analys skett i ett tidigare skede | Okänt skede |
|------------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| Lungcancer       | 21  | 1                               | 9                                 | 11          |
| Bröstcancer      | 14  | 10                              | 2                                 | 2           |
| Kolorektalcancer | 9   | 5                               | 1                                 | 3           |
| CUP*             | 3   | 1                               | 0                                 | 2           |
| Sarkoma          | 2   | 1                               | 0                                 | 1           |
| Prostatacancer   | 1   | 1                               | 0                                 | 0           |
| Gallblåsecancer  | 1   | 1                               | 0                                 | 0           |
| Urinblåsecancer  | 1   | 0                               | 0                                 | 1           |
| <b>Totalt</b>    | <b>52</b>   | <b>20</b>                       | <b>12</b>                         | <b>20</b>   |

\* CUP = cancer utan känd primärtumör

### 1.2.1 Användning av FoundationOne CDx

FoundationOne CDx är en tjänst som omfattar extraktion av patientprov, NGS-baserad genetisk analys av solida tumörer, bearbetning med bioinformatik och sammanställning av ett beslutsstöd, avsett att användas som stöd för läkare vid val av målinriktad behandling av cancerpatient.

### 1.2.2 Beskrivning av testförfarandet

FoundationOne CDx är en omfattande genomisk profilerings-tjänst som omfattar extraktion av patientprov, "hybrid capture"-baserad sekvensering, bioinformatik (analysering) och leverans av beslutsstöd. Innan analys med FoundationOne CDx kan beställas måste patienten ge sitt samtycke. Alla patientprover tas emot och granskas av en patolog hos Foundation Medicine. Tumörproverna ska vara antingen paraffininbäddade block eller vara snitt. DNA extraheras från formalinfixerade och paraffininbäddade biopsier eller från prover som erhållits kirurgiskt. Det extraherade DNA:t används för att konstruera ett bibliotek som

analyseras med ”hybrid capture”-baserad sekvensering vilken ger ett sekvenseringsdjup på mer än 500 gånger median och över 100 gånger för mer än 99 procent av exonerna. Sekvenseringen görs på den hela kodande regionen av 324 gener och på utvalda introner från 28 gener, vilka oftast är rearrangerade eller förändrade i solida tumörer. Rådata analyseras med bioinformatik som baseras på en algoritm som utvecklats av Foundation Medicine och som genomgår en ständig förbättring och validering med hjälp av FoundationCORE, en stor databas där över 200 000 patienters genomiska profil som tagits fram av Foundation Medicine och diagnos registreras. Varje patients resultat går igenom av multidisciplinära experter, varefter de fynd som är mest kliniskt relevanta eller har en stor sannolikhet till att vara kliniskt relevanta, analyseras ytterligare av ett rapporteringsteam. Varje patients genetiska förändring matchas med tillgängliga behandlingar (i Europa mot EMA godkända behandlingar) samt mot de behandlingar som är under utveckling (kliniska försök eller de behandlingar som är under EMA:s granskning).

Generering av en rapport är det sista steget och är ett väsentligt inslag i FoundationOne CDx. På första sidan av rapporten presenteras en sammanfattning av patientens samtliga påvisade genomiska förändringar, behandlingar som kan vara relevanta samt relevanta kliniska studier i de fall sådana är aktuella. I vissa fall rapporteras negativa resultat för sådana gener som inte är förändrade men som är av betydelse för behandlingsvalet för en viss tumör, exempelvis KRAS för koloncancer och EGFR för lungcancer. Även genetiska förändringar där behandling saknas och inga kliniska studier finns tillgängliga presenteras i rapporten. På nästföljande sidor rapporteras genetisk signatur (TMB och MSI), de genetiska förändringarna i detalj, EU-godkända behandlingar relevanta för patientens cancertyp, behandlingar som är EU-godkända för andra cancertyper än patientens tumörtyper och kliniska studier. Skrivandet av rapporten tar längst tid, upp till sju dagar, och utförs av fler än 20 genetiska experter. Alla gener som patientprovet har testats för presenteras i en bilaga till rapporten. Den slutliga rapporten godkänns av ett team av patologer och erhålls elva till 14 dagar efter att provet har tagits emot.

Idag utförs FoundationOne CDx analyser i Cambridge, MA och i Raleigh, NC i USA. I Europa analyseras prover i Zürich i Schweiz och i Penzberg i Tyskland. Prover från Sverige sekvenseras i Penzberg. En sekvenseringsfacilitet finns även i Kina.

Data som genereras med FoundationOne CDx ägs av Foundation Medicine som en separat entitet ägt av Roche Group. Patienten har dock rätt att när som helst dra tillbaka sitt samtycke till datahanteringen och få sin data raderad. De resultat som delges sjukvården i form av ett beslutsstöd kan sjukvården använda i kliniska studier, vilka kan publiceras utan godkännande från Foundation Medicine. Publicering av all annan data kommer att hanteras i ett separat avtal mellan sjukvården och Foundation Medicine.

För en mera detaljerad beskrivning av testförfarandet se bilaga 1.

### 1.2.3 Företagets val av indikationer och motivering av dessa

I underlaget har företaget valt indikationerna icke-småcellig lungcancer, bröstcancer och cancer med okänd primärtumör (CUP) som exempel för att visa värdet av FoundationOne CDx. Företaget motiverar de valda indikationerna med att adenocarcinom dominerar i dessa cancertyper, att de har en hög prevalens av biomarkörer så som EGFR, KRAS, ALK, ROS1, RET, MET, ERBB2 (HER2) för vilka det finns flera godkända och subventionerade läkemedel, att diagnostiseringskostnaden är högre än för andra indikationer och att det finns ett stort behov av att optimera behandlingen av patienter med dessa indikationer.

TLV har bett företaget komma in med en kostnadsjämförelse för även melanom, kolorektalcancer och äggstockscancer.

#### 1.2.4 Antal patienter relevanta för analys med FoundationOne CDx

Baserat på siffror från de senaste vårdprogrammen så estimerar Roche AB att det finns 23 912 fall totalt per år i Sverige av bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, CUP, melanom, kolorektalcancer och äggstockscancer. Alla dessa patienter är inte lämpliga för genomisk testning. Utifrån informationen i Vårdprogrammen och genom samtal med kliniker så har Roche AB uppskattat att 6 319 patienter är lämpliga och bör testas med FoundationOne CDx (tabell 2). De kliniska experter som TLV har anlitat anser att företagets estimering av antal patienter som är lämpliga för analys med FoundationOne CDx är relevant. Enligt företaget bör det noteras att denna siffra ökar för varje månad, i takt med att allt fler prediktiva biomarkörer identifieras och målinriktade behandlingar godkänns. Företaget har i sitt underlag estimerat antal patienter inom respektive indikation som kan vara relevanta för analys med FoundationOne CDx (se nedan):

##### **Antal patienter med icke-småcellig lungcancer relevanta för analys med FoundationOne CDx**

Baserat på information från NordCan och Regionala cancercentrum i samverkan så anger företaget att 3 958 patienter diagnostiseras med lungcancer per år och att 86 procent (3 404) av dessa har icke-småcellig lungcancer. Roche AB uppskattar att 3 098 patienter har en avancerad form av icke-småcellig lungcancer varje år i Sverige. Enligt företaget är dessa patienter berättigade till målinriktad terapi och därmed också till en omfattande testning. Trots att det i Vårdprogrammet står att alla patienter bör testas för prediktiva biomarkörer så antar företaget att det mest sannolika är att inte alla patienterna testas. Vissa patienter är kanske olämpliga för fortsatt behandling eller så finns det otillräckligt med vävnad för testning. Baserat på informationen från företagets kliniska experter så uppskattar Roche AB att 80 procent av patienterna med icke-småcellig lungcancer, 2 478 (3 098 x 0,80), genomgår en genomisk undersökning varje år i Sverige (tabell 2).

##### **Antal patienter med bröstcancer relevanta för analys med FoundationOne CDx**

Baserat på information från NordCan så anger företaget att 7 310 personer diagnostiseras varje år med bröstcancer i Sverige. Alla dessa patienter är inte berättigade till omfattande genomisk testning. Roche uppskattar att patienter med HER2 negativ metastatisk bröstcancer med återfall efter minst en föregående linjes behandling är mest lämpliga för analys med FoundationOne CDx. Dessa patienter kommer att testas åter för minst HER2, progesteronreceptorer (PR) och östrogenreceptorer (ER). Enligt företaget så förväntas PARP-hämmarna Lynparza (olaparib) och Talzenna (talazoparib) bli godkända under 2019 för BRCA muterade andra linjens HER2 negativ metastaserad bröstcancer vilket, enligt företaget, kommer att kräva ytterligare tester för att detektera BRCA mutationer. Roche AB uppskattar att 1 600 patienter kommer att falla inom indikationen och att 86 procent (1 376) av dessa är HER2 negativa. Roche AB uppskattar vidare att 90 procent av dessa är lämpliga för första linjens behandling och att 80 procent kommer att få återfall. Utav dessa 991 patienter med återfall kommer uppskattningsvis 80 procent att genomgå en omfattande genomisk testning. Utifrån detta så uppskattar Roche AB att 793 bröstcancerpatienter är berättigade för analys med FoundationOne CDx (tabell 2).

**TLV:s kommentar:** Både Lynparza och Talzenna har ännu inte fått marknadsgodkännande men enligt EMA:s hemsida så har positivt yttrande getts för behandling av medfödda BRCA-mutationer, vilket innebär att testningen inte sannolikt kommer att göras på solida tumörer. Detta kan innebära att antal patienter som företaget antar är relevanta för analys med FoundationOne CDx kan minska.

##### **Antal patienter med CUP relevanta för analys med FoundationOne CDx**

Baserat på information från NordCan så anger företaget att 1 455 patienter per år får CUP. I Vårdprogrammet för CUP så anges det att 1 300 personer diagnostiseras årligen med CUP i Sverige. 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).

#### **Antal patienter med melanom relevanta för analys med FoundationOne CDx**

Baserat på information från årsrapporten 1990-2016 för Nationella kvalitetsregistret för malignt melanom så anger företaget att 4 203 personer per år drabbas av malignt melanom. Både BRAF och MEK hämmarna är indicerade för stadie III och IV. Enligt företaget har en publicerad vetenskaplig studie visat att 13 procent av patienter med malignt melanom har en tumörstadium III eller IV vid diagnos. Företaget estimerar därför att 13 procent av 4 203 patienter med malignt melanom (546 patienter) är relevanta för analys med FoundationOne CDx (tabell 2).

#### **Antal patienter med kolorektalcancer relevanta för analys med FoundationOne CDx**

Baserat på en årlig rapport från Cancercentrum så anger företaget att 6 292 personer årligen drabbas av kolorektalcancer. 30 procent (1 888 patienter) av dessa har en metastaserad kolorektalcancer och anses därmed vara berättigade för analys av KRAS och NRAS. Företaget antar att inte alla berättigade patienter testas och estimerar därför att 80 procent av patienterna (1 510 patienter) är relevanta för analys med FoundationOne CDx (tabell 2).

#### **Antal patienter med äggstockscancer relevanta för analys med FoundationOne CDx**

Baserat på en årlig rapport från Cancercentrum så anger företaget att 694 personer årligen drabbas av äggstockscancer. Av dessa antar företaget att alla är berättigade till testning. Dock testas 80 procent av patienterna beroende på begränsad tillgång till vävnad eller avsaknad av målinriktad behandling. Företaget estimerar att 555 patienter är relevanta för analys med FoundationOne CDx (tabell 2).

**Tabell 2** Sammanfattning av antal patienter relevanta för analys med FoundationOne CDx inom respektive indikation enligt Roche AB.

| Indikation                | Antal insjuknande personer/år | Antal patienter relevanta för analys med FoundationOne CDx |
|---------------------------|-------------------------------|--|
| Icke-småcellig lungcancer | 3 958                         | 2 478  |
| Bröstcancer               | 7 310                         | 793  |
| CUP                       | 1 455                         | 437  |
| Melanom                   | 4 203                         | 546  |
| Kolorektalcancer          | 6 292                         | 1 510  |
| Äggstockscancer           | 694                           | 555  |
| <b>Totalt</b>             | <b>23 912</b>                 | <b>6 319</b>   |

## **1.3 Sjukdomstillstånden**

### **1.3.1 Icke-småcellig lungcancer**

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från det Nationella vårdprogrammet för lungcancer fastställt av Regionala Cancercentrum i samverkan [17] och från Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för lungcancer vård 2011 - stöd för styrning och ledning [18].

Lungcancer var år 2016 den sjätte vanligaste cancerformen i Sverige [19]. Sjukdomen har minskat bland män sedan 1980-talet men har samtidigt ökat stort bland kvinnor. År 2016 diagnostiserades 3 868 personer med lungcancer. Prognosen vid lungcancer är generellt dålig. År 2016 dog 3 677 personer i lungcancer [19]. Den förväntade relativa årsöverlevnaden efter diagnos är idag ca 16,5 procent i Sverige (13,6 procent hos män; 19,4 procent hos kvinnor), vilket gör lungcancer till den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken hos män och kvinnor sammantaget, såväl i Sverige som i större delen av övriga västvärlden [17].

Incidensen av lungcancer ökar med stigande ålder. Medianålder vid insjuknade var år 2016 71 år. Den dominerande orsaken till lungcancer är rökning [19].

Lungcancer delas in i två huvudgrupper, icke-småcellig respektive småcellig lungcancer. Icke-småcellig lungcancer utgör cirka 80 procent av all lungcancer och småcellig lungcancer cirka 15 procent. De vanligaste icke-småcelliga formerna är adenocarcinom och skivepitelcancer. Många personer som får diagnosen lungcancer har långt gången sjukdom och har även andra sjukdomar som orsakats av rökning, som kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) eller hjärt- och kärlsjukdom. Allt detta minskar möjligheten att genomgå en krävande, botande behandling. Behandlingsresultaten har långsamt förbättrats och det finns i dagsläget en hel del nya metoder som förbättrar överlevnaden. Nya behandlingar och bättre diagnostik har också gjort att korttidsöverlevnaden har förbättrats avsevärt och att livskvaliteten har höjts hos en stor del av de personer som inte går att bota [18].

### 1.3.2 Bröstcancer

Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor och utgör cirka 30 procent av all cancer hos kvinnor. Mer än var tionde kvinna i Sverige kommer att drabbas av bröstcancer under sitt liv [20]. År 2016 diagnostiserades 9 433 kvinnor med bröstcancer. Sjukligheten bland män är mycket låg och i Sverige diagnostiserades år 2016 58 män [19].

Incidensen av bröstcancer ökar, mest i åldrarna 50–59 år och 60–69 år. Medianåldern för insjuknande är 66 år. Hälften av alla nyinsjuknanden i bröstcancer drabbar kvinnor över 65 år. Av dessa är 35 procent över 70 år vid diagnos, och 20 procent är över 75 år. Färre än fem procent är under 40 år [20, 21].

Överlevnaden har förbättrats påtagligt under senare decennier. Kvinnor med bröstcancer har något bättre prognos än männen då bröstcancer hos män ofta upptäcks i ett senare stadium. Siffror från 2016 visar att tioårsöverlevnaden är 86,1 procent för kvinnor och 73,7 procent för män. På motsvarande sätt har femårsöverlevnaden ökat till att år 2016 ligga på 86,1 procent för kvinnor och 85,5 procent för män. Sedan åtskilliga år har antalet avlidna i bröstcancer i Sverige legat mellan 1 400–1 500 per år [19].

Bröstcancer är en multifaktoriell sjukdom där arv och miljöfaktorer såsom hormonnivåer och livsstil samverkar. Kvinnliga könshormon har en tydligt stimulerande effekt på bröstkörteln och störst är effekten då både östrogen- och progesteronnivåerna är höga. Upp till 80 till 85 procent av alla diagnostiserade fall av bröstcancer innehåller östrogenreceptorer [20]. Många av dessa patienter har även progesteronreceptorer [20, 22]. Inför valet av läkemedelsbehandling är det viktigt att fastställa hormonreceptorstatus och HER2-status. Dessa faktorer är även prognostiska. Ett överuttryck av HER2 leder till en ökad aggressivitet hos tumören, högre risk för återfall och ökad dödlighet [23]. I fem till tio procent av bröstcancerfallen är ärftligheten dominerande orsak och hos 2,5 till fem procent av alla fall finns de ärvda felen i bröstcancer generna BRCA1 eller BRCA2. Flera fullgångna graviditeter före 25 års ålder, liksom fysisk aktivitet, anses minska risken för bröstcancer [19].

### 1.3.3 Cancer med okänd primärtumör

Delar av nedanstående text är hämtad i sin helhet från det Nationella vårdprogrammet för Cancer utan känd primärtumör, CUP, fastställt av Regionala Cancercentrum i samverkan [24].

Cancer utan känd primärtumör, är förhållandevis vanligt med tre till fem procent av all cancer och omfattar cirka 1 300 nya fall per år i Sverige. Medianåldern vid diagnos är 60 till 70 år och rökare är överrepresenterade. CUP är en heterogen grupp av cancersjukdom och definieras som en metastatisk cancer, där primärtumören inte går att fastställa trots adekvat utredning. Histopatologiskt överväger ofta adenocarcinomen. Därefter kommer skivepitelcancer, lågt differentierad inte typningsbar malignitet och neuroendokrina



tumörer. Prognosen är ofta dålig med en genomsnittsoverlevnad på cirka fyra till fem månader efter diagnos.

CUP kan leda till ett långdraget och påfrestande sökande efter möjlig primärtumör. CUP-tumörerna är heterogena och det saknas gemensamma cytogenetiska eller molekylärbiologiska drag. Molekylärbiologisk karakterisering används för att påvisa likheter med kända tumörformer och på det sättet ge en sannolik diagnos. Lokalisationen av CUP vid diagnos är i 75 procent av fallen under diafragman. Många patienter med CUP har ett nedsatt allmäntillstånd, stor tumörbörda och hög ålder. Om primärtumören lokaliseras eller histopatologisk undersökning avslöjar en sannolik tumörtyp, ges en behandling specifik mot relevant tumörgrupp [24].

#### 1.3.4 Melanom

Delar av nedanstående text är hämtad i sin helhet från det Nationella vårdprogrammet för melanom, fastställt av Regionala Cancercentrum i samverkan [25].

Malignt melanom är den allvarligaste av hudens tre vanliga cancerformer [19]. I Europa tillhör Sverige de länder som har högst insjuknande i melanom [25]. År 2016 var melanom den sjätte vanligast förekommande cancersjukdomen för män och den femte vanligaste för kvinnor. År 2016 diagnostiserades i Sverige 4 053 personer med melanom. Medianåldern vid insjuknandet var 67 år [19]. Trenden för de tio senaste åren baserad på den åldersstandardiserade incidensen är en ökning med cirka fem procent per år. Dödligheten har legat relativt oförändrad runt fem procent [25].

Melanom i huden utvecklas genom malign transformation av melanocyter i överhudens basala cellager. Lokalisationen av melanom varierar mellan könen. Den dominerande lokaliseringen för kvinnor är nedre extremiteterna, medan bålen är den vanligare hos män. Melanomtumörer innehåller en stor mängd mutationer, framför allt i de melanom som har uppkommit i solbelyst hud. Flera typer av genmutationer är vanligt förekommande, till exempel aktiverande mutationer i gener som BRAF och NRAS och inaktivering eller förlust av tumörsuppressorgener som CDKN2A och PTEN. Av speciellt intresse är BRAFV600-mutationer som är de vanligaste kända mutationerna i melanomtumörer, eftersom denna är en förutsättning för svar på målsökande behandling med BRAF-hämmare [25].

Individens risk för melanom påverkas av både genetiska och externa faktorer som exempelvis solvanor [25]. Speciellt solning med brännskador som följd är en riskfaktor. Även solning i solarier ökar risken för malignt melanom i huden [19]

#### 1.3.5 Kolorektalcancer (tjock- och ändtarmscancer)

Nedanstående text är delvis hämtad i sin helhet från det Nationella vårdprogrammet för kolorektalcancer, fastställt av Regionala Cancercentrum i samverkan [26] och Nationella rekommendationer fastställt av Socialstyrelsen [27].

Koloncancer och rektalcancer var år 2016 den fjärde respektive den nionde vanligaste cancerformen i Sverige [19]. Koloncancer är lika vanligt hos män som hos kvinnor medan rektalcancer är något vanligare hos män [26]. Nästan all kolon- eller rektalcancer är av körteltyp (adenocarcinom). En tredjedel av tumörerna startar i ändtarmen och två tredjedelar i tjocktarmen [27].

I Sverige har den åldersstandardiserade incidensen av koloncancer successivt ökat under de senaste årtiondena, medan rektalcancer haft en närmast oförändrad incidens [26]. År 2016 diagnostiserades i Sverige 4 576 personer med koloncancer och 2 145 personer med rektalcancer. Medianåldern vid insjuknandet var 74 år och 71 år för koloncancer respektive rektalcancer [19].

Den relativa femårsöverlevnaden har förbättrats för både kolon- och rektalcancer under de senaste decennierna. Av de personer som har nydiagnostiserad kolon- eller rektalcancer överlever minst 65 procent i fem år och 60 procent i tio år [19]. Prognosen är bland annat beroende av tumörens stadium vid diagnostifallet [27] och av MSI status där ett högt MSI innebär bättre prognos. Cirka 1 800 personer och cirka 750 personer avlider årligen på grund av kolon- respektive rektalcancer [26].

Liksom för de flesta andra cancerformer finns ingen känd enskild utlösande faktor för kolorektalcancer. Livsstil eller omgivningsrelaterade faktorer spelar en stor roll för uppkomsten av cancer. Diabetes har även visat sig innebära en påtaglig riskökning. Exponering för rött kött, fysisk inaktivitet, övervikt, tobak och alkohol är exempel på riskfaktorer som studerats, men där den exakta riskökningen för varje enskild faktor emellanåt varit svår att fastställa. Fysisk aktivitet, frukt och grönsaker tros ha en viss skyddande effekt [26].

### 1.3.6 Ovarialcancer (äggstockscancer)

Delar av nedanstående text är hämtad i sin helhet från det Nationella vårdprogrammet för äggstockscancer, fastställt av Regionala Cancercentrum i samverkan [28]. Ovarialcancer definieras som en malign tumör som utgår från vävnader i en äggstock. I Sverige utgör ovarialcancer, inklusive tubarcancer, tre procent av all kvinnlig cancer [28]. År 2016 diagnostiserades 541 kvinnor med äggstockscancer. Medianålder vid diagnos var 66 år [19].

Incidensen har sedan 1980-talet minskat. I dag insjuknar i snitt 13 av 100 000 kvinnor årligen i ovarialcancer. En förklaring till minskningen kan vara en skyddande effekt av p-piller, en annan att man diagnostiserar annorlunda i dag. Ovarialcancer kan drabba kvinnor i alla åldrar men är vanligast hos kvinnor som har passerat menopaus [19, 28]. Ovarialcancer är mycket ovanlig före trettioårsåldern [28].

Ovarialcancer har högst dödlighet bland gynekologiska maligna tumörer [28]. År 2016 dog 556 kvinnor i äggstockscancer. Prognosen varierar stort beroende på vilken typ av äggstockscancer det är och i vilket stadium sjukdomen upptäcks. De flesta kvinnor med tidigt upptäckt äggstockscancer botas. Den relativa femårsöverlevnaden är idag cirka 55 procent och tioårsöverlevnaden drygt 40 procent.

Ovarialcancer är inte en enda sjukdom utan flera sinsemellan skilda sjukdomstillstånd. Cirka 90 procent av all ovarialcancer utgörs av maligna epiteliära ovarialtumörer. Utifrån histopatologi, immunhistokemi och molekylära genetiska analyser kan fem huvudtyper urskiljas vilka sinsemellan är helt olika sjukdomar [28].

En känd riskfaktor är hormonersättning med enbart östrogen efter klimakteriet. Oklart är i vilken mån livsstilsfaktorer påverkar risken för äggstockscancer. Flera graviditeter, amning samt p-piller anses minska risken för äggstockscancer [19]. Cirka tio till 15 procent av alla fall med ovarialcancer är ärftliga. Majoriteten av ärftlig ovarialcancer kan förklaras av mutationer i BRCA1- och BRCA2-generna och MMR-generna [28].

## 1.4 Diagnostisering och svårighetsgrad

### 1.4.1 Aktuella diagnostiseringsrekommendationer

#### Rekommendation för diagnostisering av lungcancer

Delar av nedanstående text är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens rekommendationer [18] och Nationella Vårdprogrammet för lungcancer [17].

Enligt Socialstyrelsens rekommendationer och det Nationella Vårdprogrammet för lungcancer består i dagsläget rutinutredningen av lungcancer av klinisk undersökning, blodprover, lungröntgen, datortomografi av brösthåla/övre delen av buken samt vanligen

bronkoskopi. Efter initial bilddiagnostik och för en definitiv diagnos krävs ett vävnadsprov på tumören. Vävnadsprovet undersöks först mikroskopiskt (morfologisk basutredning) [18]. Idag har behandlingen blivit mer specifik och utredningens betydelse har därför ökat. Dessutom har det tillkommit flera nya molekylärbiologiska tester som kan användas för att styra och individualisera behandlingen [29]. Utifrån dagens behandlingsstrategi och läkemedelsindikationer, i synnerhet då ett flertal aktuella läkemedel godkänts i första linjen, bör testningen, enligt Vårdprogrammet för lungcancer [17], omfatta åtminstone EGFR, KRAS, ALK, ROS1 och PD-L1. Värdet i att testa för KRAS (som relativt ofta är muterad i lungcancer) är att mutation i denna gen eller någon av EGFR/ALK/ROS1 i princip inte förekommer samtidigt och att testutfallet för KRAS kan fungera som inbyggd kvalitetskontroll. Positiv KRAS-analys talar vid okänd, oklar eller negativ EGFR/ALK/ROS1-analys för att en målinriktad terapi med dagens mediciner inte är aktuellt. Utvecklingen är snabb inom den målinriktade terapin, och antalet intressanta markörer ökar hela tiden. Utöver de ovan nämnda bör även BRAF, RET, MET och ERBB2 övervägas och kan behöva analyseras för vissa patienter (enligt kommande internationella guidelines rekommenderas analys av mutation för BRAF, MET och ERBB2 (HER2) och translokation av RET om negativ för EGFR/KRAS/ALK/ROS1). Med en ökad mängd markörer blir det en nära nog omöjlig uppgift att med traditionella analyser såsom riktad sekvensering, immunhistokemi, FISH och traditionell PCR analysera alla. Härav rekommenderas övergång till multiplexa analyser som t.ex. massiv parallellsekvensering med NGS som idag finns etablerad för diagnostik vid alla stora centra i landet. Den stora fördelen med denna teknik är att alla intressanta punktmutationer och på sikt alla genrearrangemang och amplifikationer kan analyseras utgående från ett och samma prov. Åtgången av prov minskas radikalt och svarstiderna blir rimliga då fem arbetsdagar beräknas vara tillräckligt för de flesta tillgängliga teknikerna [17].

### **Rekommendation för diagnostisering av bröstcancer**

Enligt Nationella Vårdprogrammet för bröstcancer [20] så bygger diagnostiken av bröstförändringar på så kallad trippeldiagnostik, vilket innebär klinisk undersökning, bilddiagnostik samt cytologi eller vävnadsbiopsi (A). Med vävnadsbiopsin kan man avgöra invasivitet och också göra en bra bestämning av hormonreceptorstatus av progesteron och östrogen och HER2 status immunhistokemiskt. En del av de immunhistokemiska HER2 positiva proverna analyseras även med in situ hybridisering för HER2 genamplifiering. Med immunhistokemi kan man också få ett mått på tumörens celledelningshastighet med proliferationsmarkör Ki67 [20].

Tumörceller och tumör-DNA frisätts också till blod vilket möjliggör analys av tumörvävnad även i blodprov "liquid biopsy" (som del i molekylär patologi). Studier pågår men ännu finns inte underlag för analys av blodprov i klinisk rutin (nationella vårdprogrammet bröstcancer). Bred genexpressionsprofilering (med DNA microarray och NGS) har sedan en tid tillbaka bedrivits storskaligt inom ramen för forskningsprojekt, men har ännu inte gett anledning till introduktion i klinisk rutin. Den pågående utvecklingen av nya målstyrda behandlingar mot tumördrivande mutationer kan ge möjlighet till individualiserad behandling i olika tumörstadier ("Personalised Cancer Medicin, PCM") och analys av dessa mutationer kan då komma att utföras i klinisk rutin. Utöver detta pågår en viktig utveckling inom immunonkologi; immunsignaturer identifierade i genexpressionsanalyser och närvaron av olika infiltrerande immunceller i och i närheten av de epiteliära cancercellerna är i dagsläget föremål för omfattande forskning. Den prognostiska betydelsen men också immuncellernas funktion för behandlingsprediktion är angelägna områden att utforska vidare inom ramen för prospektiva och retrospektiva analyser [20].

### **Rekommendation för diagnostisering av cancer utan känd primärtumör, CUP**

Enligt Nationella Vårdprogrammet för cancer utan känd primärtumör [24] syftar utredningen vid CUP till dels att fastställa diagnosen, dels till att om möjligt diagnostisera specifikt behandlingsbara tillstånd. En grundläggande utredning innehåller en noggrann anamnes, status, en radiologisk utredning med datortomografi av thorax-buk samt en biopsi

eller cytologi med histologisk verifikation inklusive immunhistokemi. Vid utredning och behandling av CUP måste därför allmäntillståndet ständigt beaktas för att man ska kunna hitta den optimala omfattningen av utredning och behandling. För att kunna ge en aktiv antitumörbehandling behövs ett vävnadsprov för histopatologisk undersökning eller åtminstone cytologi. Blodprover med specifika tumörmarkörer har i de flesta fall en begränsad betydelse i utredningen av CUP. En tumörmarkör identifierar i idealfallet en viss tumörsjukdom och upplyser om prognos och terapivar. Vissa markörer bildas normalt i tumörernas ursprungsvävnad och kan vara vävnads- men inte tumörspecifika, som hormoner, PSA eller tyreoglobulin. Andra är tumörspecifika, såsom monoklonalt immunoglobulin vid plasmacellsproliferation. Många vanliga markörer saknar dock vävnads- och tumörspecificitet och är dåliga för diagnostik och terapivärdering. Tumörmarkörer varierar i regel även i relation till andra patologiska tillstånd än vid tumörer, varför deras diagnostiska sensitivitet och specificitet ligger långt ifrån 100 procent. I det nationella vårdprogrammet för CUP listas en rad exempel på specialundersökningar och vävnadsprover [24].

### **Rekommendation för diagnostisering av melanom**

Enligt Nationella Vårdprogrammet för melanom så är anamnes, klinisk bedömning och dermatoskopi viktiga för att skilja ut melanocyära tumörer från andra hudtumörer och för att identifiera misstänkta melanom. Initialt undersöks huden med ett dermatoskop. Vid misstanke om melanom så opereras den bort och undersöks mikroskopiskt [19]. Den histopatologiska bedömningen av melanocyära tumörer är "golden standard" och avgörande för diagnos, klinisk handläggning och prognos. Hematoxylin-eosin-färgning rekommenderas som rutinfärgning. Immunhistokemiska färgningar används vid behov. Rekommenderade melanocytmarkörer är MelanA, S100, SOX10 och HMB45, rekommenderade proliferationsmarkörer är Ki67 och PHH3. Immunhistokemiska markörer mot specifika mutationer, t.ex. ALK1, BAP1 och BRAF, kan användas på subtyper av atypiska melanocyära tumörer. Mutationsanalys av BRAFV600 och cKIT och immunhistokemisk analys av PD-L1 utförs inför tumörspecifik behandling [25].

### **Rekommendation för diagnostisering av kolorektalcancer**

Tjocktarmen undersöks med koloskopi och vävnadsprov tas vid misstänkt förändring [19]. För att kunna ställa rätt diagnos eller klassificera en tumör gör en patolog en makroskopisk och mikroskopisk undersökning av ett vävnadsprov eller av bortopererad vävnad. Utifrån denna undersökning ställer patologen en patologiskanatomisk diagnos (PAD), som sedan ligger till grund för fortsatt behandling och uppföljning [27]. Immunhistokemiska färgningar för MMR-proteiner, MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6 utförs efter önskemål från kliniker. Vid kolorektalcancer utan känd genetisk orsak analyseras BRAF och KRAS [26, 30].

### **Rekommendation för diagnostisering av äggstockscancer**

En gynekologisk undersökning med vaginalt ultraljud utförs först. Tumörmarkören CA125, som är förhöjt i äggstockscancer, mäts i blodet via vanligt blodprov [19]. Även blodprover för tumörmarkörerna CEA och CA 19-9 är önskvärt. Enligt Nationella Vårdprogrammet för äggstockscancer [28] och KVAFAST [30] så rekommenderas en första bedömning av tumör med hematoxylin och eosin rutinfärgning. Huvuddelen av de ovariella tumörerna kan diagnostiseras i rutinfärgning, såsom färgning för CK7, Pax8, CK20, CDX2 och WT1. Genetiska förändringar i BRCA analyseras med genetisk analys. Utredning av arftlig ovarialcancer bör omfatta BRCA1- och BRCA2-generna. Om immunhistokemi eller mikrosatellitinstabilitet indikerar avvikande resultat utförs mutationscreening av MMR-generna [28].

#### **1.4.2 Jämförelsealternativ**

Teknologier såsom reverse-transcriptase (RT) PCR, immunhistokemi och FISH har använts länge för att detektera enstaka DNA-förändringar. På senare år har Universitetssjukhusen runt om i landet investerat i nya sekvenseringsutrustningar för att kunna utföra NGS

analyser. Idag används ett antal kommersiella ”hotspot” NGS paneler och användningen av dessa varierar beroende på indikation och Universitetssjukhus. Hittills har NGS paneler främst använts vid indikationer som har talrika intressanta prediktiva biomarkörer så som icke-småcellig lungcancer, men omfattningen av NGS ökar med tiden.

I Sverige varierar idag användningen av genomisk analys ganska mycket beroende på cancerform och sjukvårdsregion. För att kartlägga omfattningen av genomisk profilering, vilka tester som används inom olika indikationer samt vad olika tester kostar skickade TLV en enkät till olika patologiavdelningar som utför molekylärpatologisk cancerdiagnostik (se bilaga 2). Enkäten skickades till den ansvarige för molekylärdiagnostiken på respektive sjukhus i Skåne, Göteborg, Stockholm, Linköping, Uppsala, Örebro och Norrland. Sammanställningen av testningsförfarandet i Sverige har gjorts av företaget och den redovisas nedan som standardmetoder. Dessa standardmetoder utgör enligt företaget jämförelsealternativen till FoundationOne CDx.

### Standardmetoder för icke-småcellig lungcancer

Enligt de svar som erhållits från enkäten så använder alla universitetssjukhus i Sverige någon form av ”hotspot” NGS för genomisk testning av patienter med icke-småcellig lungcancer. De södra och västra sjukvårdsregionerna använder NGS paneler för analys av både RNA och DNA, medan de övriga sjukvårdsregionerna använder ”hotspot” NGS paneler för enbart DNA analyser. Båda alternativen fångar upp, ur ett kliniskt perspektiv, de mest väsentliga biomarkörerna. Dock behöver de som använder ”hotspot” NGS på bara DNA komplettera med vanligtvis immunhistokemiska analyser för att kunna detektera ALK, ROS1, RET och MET fusioner, vilka är viktiga biomarkörer för icke-småcellig lungcancer. I de fall där positiv immunhistokemi erhållits utför man FISH. I Uppsala använder man Nanostring vilken fångar upp relevanta rearrangemang av ALK, ROS1, MET och RET. En sammanfattning av de tester som använd vid icke-småcellig lungcancer i respektive sjukvårdsregion redovisas i tabell 3.

**Tabell 3 Standardmetoder för icke-småcellig lungcancer i de olika sjukvårdsregionerna.**

| Sjukvårdsregion                | Tester som används i klinisk praxis   |
|--------------------------------|---|
| Södra sjukvårdsregionen        | NGS panelen Oncomine Focus (DNA/RNA)  |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | NGS panelen Qiagen QIAact Actionable Insights Tumor (DNA) + IHC/FISH            |
| Västra sjukvårdsregionen       | NGS panelen IoN AmpliSeq ColonLung v2 (DNA) + Oncomine solid tumor fusion (RNA) |
| Stockholms sjukvårdsregion     | NGS panelen Oncomime Focus (DNA) + IHC/FISH för fusionsgener*                   |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | NGS panelen Haloplex (DNA) + Nanostring för fusionsgener                        |
| Norra sjukvårdsregionen        | NGS panelen ”solid tumor” + IHC/FISH  |

\* Informationen har kommit in till TLV efter att företaget sammanställt sin dossier om FoundationOne CDx.

### Standardmetoder för bröstcancer

I det nationella vårdprogrammet för bröstcancer [20] nämns NGS som ett lovande verktyg för diagnostisering av bröstcancer. Dock tillämpas NGS inte systematiskt i den kliniska vardagen, utan används främst vid misstanke om familjär bröstcancer. En sammanfattning av de tester som används vid bröstcancer i respektive sjukvårdsregion redovisas i tabell 4.

**Tabell 4 Standardmetoder för bröstcancer i de olika sjukvårdsregionerna**

| Sjukvårdsregion                | Tester som används i klinisk praxis                                       |
|--------------------------------|---|
| Södra sjukvårdsregionen        | HER2 testning med immunhistokemi (+NGS panel BRCA för hög riskpatienter)  |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | HER2 testning med immunhistokemi (+NGS panel BRCA för hög riskpatienter)  |
| Västra sjukvårdsregionen       | HER2 testning med immunhistokemi (+NGS panel BRCA för hög riskpatienter)  |
| Stockholms sjukvårdsregion     | HER2 testning med immunhistokemi (+NGS panel BRCA för hög riskpatienter)* |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | HER2 testning med immunhistokemi (+NGS panel BRCA för hög riskpatienter)  |
| Norra sjukvårdsregionen        | HER2 testning med immunhistokemi + SISH                                   |

Enligt TLV:s kliniska expert så analyserar de flesta sjukvårdsregionerna HER2 med immunhistokemi följt av HER2 silver in situ hybridisering (SISH).

\* Informationen har kommit in till TLV efter att företaget sammanställt sin dossier om FoundationOne CDx.

### Standardmetoder för CUP

Enligt svaren på TLV:s enkät så använder de flesta patologlaboratorier NGS paneler för att testa patienter med CUP. En sammanfattning av de tester som används vid CUP i respektive sjukvårdsregion redovisas i tabell 5.

**Tabell 5 Standardmetoder för CUP i de olika sjukvårdsregionerna**

| Sjukvårdsregion                | Tester som används i klinisk praxis   |
|--------------------------------|---|
| Södra sjukvårdsregionen        | NGS panelen Oncomine Focus (DNA/RNA)  |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | NGS panelen Qiagen QIAact Actionable Insights Tumor (DNA) + IHC/FISH för fusioner |
| Västra sjukvårdsregionen       | NGS panelen Ion AmpliSeq ColonLung v2 (DNA)                                       |
| Stockholms sjukvårdsregion     | NGS panelen Oncomine Focus (DNA) + IHC/FISH för fusionsgener*                     |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | NGS panelen Haloplex (DNA) + Nanostring för fusionsgener                          |
| Norra sjukvårdsregionen        | Lämplig metod efter diskussion med behandlande läkare                             |

\* Informationen har kommit in till TLV efter att företaget sammanställt sin dossier om FoundationOne CDx.

### Standardmetoder för melanom

Enligt svaren på TLV:s enkät så använder de flesta patologlaboratorier NGS paneler för att testa patienter med melanom. De flesta regionerna analyserar mutationer i BRAF, NRAS, KRAS, KIT, GNAQ och GNA11. I Uppsala analyseras BRAF kodon 600 med pyrosekvensering. En sammanfattning av de tester som används vid melanom i respektive sjukvårdsregion redovisas i tabell 6.

**Tabell 6 Standardmetoder för melanom i de olika sjukvårdsregionerna**

| Sjukvårdsregion                | Tester som används i klinisk praxis   |
|--------------------------------|---|
| Södra sjukvårdsregionen        | NGS panel Oncomine Focus  |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | BRAF analys med kvantitativ PCR   |
| Västra sjukvårdsregionen       | NGS panel Ion AmpliSeq ColonLungv2 (DNA)/Ion AmpliSeq CancerHotspot v2              |
| Stockholms sjukvårdsregion     | Idylla BRAF mutation test/NGS panelen Oncomime Focus (DNA)*                         |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | Pyrosekvensering/NGS panel Haloplex och Ion AmpliSeq colon and lung cancer research |
| Norra sjukvårdsregionen        | NGS panel "solid tumor"   |

\* Informationen har kommit in till TLV efter att företaget sammanställt sin dossier om FoundationOne CDx.

### Standardmetoder för kolorektalcancer

Enligt svaren på TLV:s enkät så använder de flesta patologlaboratorier NGS paneler för att testa patienter med kolorektalcancer. Alla regionerna analyserar främst KRAS, NRAS och BRAF. Andra genetiska förändringar analyseras på förfrågan. En sammanfattning av de tester som används vid kolorektalcancer i respektive sjukvårdsregion redovisas i tabell 7.

**Tabell 7 Standardmetoder för kolorektalcancer i de olika sjukvårdsregionerna**

| Sjukvårdsregion                | Tester som används i klinisk praxis  |
|--------------------------------|--|
| Södra sjukvårdsregionen        | NGS panel Oncomine Focus   |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | NGS panel QIAact Actionable Insights Tumor Panel (DNA)                     |
| Västra sjukvårdsregionen       | NGS panel Ion AmpliSeq ColonLungv2 (DNA) + MMR testning med immunhistokemi |
| Stockholms sjukvårdsregion     | NGS panelen Oncomime Focus (DNA)*  |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | NGS panel Haloplex och Ion AmpliSeq colon and lung cancer research         |
| Norra sjukvårdsregionen        | NGS panel "solid tumor"  |

\* Informationen har kommit in till TLV efter att företaget sammanställt sin dossier om FoundationOne CDx.

### Standardmetoder för äggstockscancer

Enligt svaren på TLV:s enkät så använder de flesta patologlaboratorier NGS paneler för att testa patienter med äggstockscancer. Alla regionerna analyserar förändringar i BRCA1 och BRCA2. En sammanfattning av de tester som används vid äggstockscancer i respektive sjukvårdsregion redovisas i tabell 8.

**Tabell 8 Standardmetoder för äggstockscancer i de olika sjukvårdsregionerna**

| Sjukvårdsregion                | Tester som används i klinisk praxis           |
|--------------------------------|---|
| Södra sjukvårdsregionen        | NGS panel för BRCA, testas inom universitetet |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | NGS panel QIAact BRC1/2 tumor panel           |
| Västra sjukvårdsregionen       | NGS panel Oncomine BRCA Research Assay        |
| Stockholms sjukvårdsregion     | NGS testning av BRCA via Lund*                |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | NGS panel AccelAmplican (BRCA)                |
| Norra sjukvårdsregionen        | NGS testning av BRCA via Lund                 |

\* Informationen har kommit in till TLV efter att företaget sammanställt sin dossier om FoundationOne CDx.

### Standardmetoder för MSI och TMB

Enligt TLV:s experter och de svar som TLV har fått in i anslutning till frågeformuläret som TLV skickade till den ansvarige för molekylärdiagnostiken på respektive sjukhus i Skåne, Göteborg, Stockholm, Linköping, Uppsala, Örebro och Norrland så utförs idag tester för MSI i rutindiagnostiken men inte för TMB. MSI analyseras oftast primärt med immunhistokemi för de fyra MMR proteinerna MSH2, MSH6, MLH1 och PMS2. MSI kan även analyseras med PCR och NGS. Både MSI och TMB analyser kommer i framtiden att ingå i nationella NGS paneler inom ramen för GMS.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att de standardmetoder som företaget redovisar är relevanta jämförelsealternativ för respektive indikation.

#### 1.4.3 Svårighetsgrad för tillstånden

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer svårighetsgraden för flertalet av de tillstånd där det är aktuellt att testa med FoundationOne CDx som mycket hög. De analyserade cancersjukdomarna innebär kraftigt förkortad livslängd med försämrad livskvalitet.

### 1.5 Klinisk evidens

Företaget har i sin dossier om FoundationOne CDx inkommit med klinisk evidens bestående av analytisk validitet, klinisk validitet, klinisk nytta och en sammanfattning av ett stort antal publicerade vetenskapliga artiklar.

### 1.5.1 Analytisk och klinisk validering samt klinisk nytta

#### Analytisk validering

Den analytiska validiteten av ett diagnostiskt test motsvarar dess förmåga att *in vitro* genomföra analyser av intresse på ett korrekt och pålitligt sätt. Den analytiska valideringen innehåller följande kriterier: Känslighet (sannolikheten för att ett test ska bli positivt när en särskild sekvens finns närvarande ("true positive")), specificitet (sannolikheten för att ett test ska bli negativt då en särskild sekvens saknas ("true negative")), reproducerbarhet (förmågan hos ett laboratorium att reproducera föregångna studieresultat) [31] och robusthet (mäter kapaciteten av en analytisk procedur att förbli opåverkad av små men avsiktliga variationer i metodparametrar. Den ger en indikation av testets pålitlighet vid normal användning) [32].

FoundationOne CDx har genomgått en omfattande valideringsprocess. För valideringen har referensprover, hundratals formalinfixerade paraffinbäddade cancerprover, cellinjer med olika bassubstitutioner samt cancerprover med kända insertioner, deletioner och variationer i kopietal använts. Frampton studien visade att FoundationOne CDx detekterar 99 procent av alla substitutioner, 98 procent av insertionerna och deletionerna, 95 procent av avvikelser i antal kopior och 90 procent av genfusionerna (99 procent för ALK/EML4 fusioner) [3].

Reproducerbarheten utvärderades med sex kliniska formalinfixerade paraffinbäddade prover. Proverna analyserades i ett antal replikationer och satser. Överensstämmelsen mellan replikationerna var 97 procent, utan någon signifikant skillnad mellan inter- eller intra testsatserna. Reproducerbarheten över tid undersöktes genom att analysera två standardprover för processkontroll, båda med två eller tre kända avvikelser (substitution eller insertion/deletion) och varje prov sekvenserades återkommande under fyra till åtta månader (79 och 71 replikationer respektive). Alla genomiska avvikelser detekterades vid varje analys [3].

Känsligheten demonstrerades med prover med väldigt lågt procentuellt innehåll av cancerceller. FoundationOne CDx identifierade 99 procent av alla bassubstitutioner i prover där färre än tio procent av cellerna innehöll förändringar, 98 procent av insertioner och deletioner i prover där tio till 20 procent av cellerna hade avvikelser och 95 procent av avvikelser i antal kopior (åttafaldig) i prover där 30 procent av cellerna hade avvikelser. Enligt företaget så är de höga detektionsnivåerna för de genomiska förändringarna möjliga eftersom FoundationOne CDx har en enhetlig avläsning över hela det genomiska målområdet och en hög genomsnittlig täckning [3]. Resultaten erhöles med en sekvensering där varje del avlästes fler än 500 gånger median, och avlästes fler än 100 gånger på mer än 99 procent av exonerna. 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].

#### Klinisk validering

Den kliniska valideringen av ett diagnostiskt test motsvarar dess förmåga att detektera sjukdomsrelevanta biomarkörer och/eller kan förutse närvaro, frånvaro eller risken av en sjukdom. Den kliniska valideringen mäts enligt följande: Klinisk sensitivitet (sannolikheten att testet är positivt i personer som har sjukdomen), klinisk specificitet (sannolikheten att testet är negativt i personer som inte har sjukdomen), positivt prediktivt värde (sannolikheten att patienter med ett positivt testresultat verkligen har sjukdomen) och negativt prediktivt värde (sannolikheten att en patient med ett negativt testresultat verkligen inte har sjukdomen).

Företaget har gjort gällande att FoundationOne CDx kan detektera kliniskt relevanta genomiska avvikelser i hela gener medan en analys med "hotspot" kan missa viktiga delar av en gen. Enligt företaget så har FoundationOne CDx förbättrat profileringen av patienter med olika cancersjukdomar:



### *Icke-småcellig lungcancer*

- Detekterade rearrangemang i ALK i 35 procent (11 av 31) av patienterna med icke-småcellig lungcancer som tidigare visats negativa för ALK med FISH [34].
- 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].
- Upp emot 50 procent av kliniskt relevanta genomiska avvikelser missades med "hotspot" utan kompletterande analys med FISH [8].
- FoundationOne CDx detekterar genetiska biomarkörer och fyra huvudgrupper av kliniskt relevanta förändringar som ingår i "The National Comprehensive Cancer Network:s" rekommendationer för icke-småcellig lungcancer [8].

### *Bröstcancer*

- Detekterade 20 procent (138 av 698) av ERBB2 mutationer, vilka inte kan detekteras med FISH och immunhistokemi, i patienter med återkommen och metastaserad bröstcancer [36].

En nyligen omfattande profilering av 12 tumörtyper har visat att snarlika proteiner/vägar kan vara förändrade i tumörer av olika ursprung (The Cancer Genome Atlas 2016). Exempelvis har amplifieringar och mutationer i HER2 genen hittas i sex till åtta procent av RAS/RAF vildtyps kolorektalcancer, vilken utgör omkring 60 procent av all kolorektalcancer. Data från en fas II studie i vilken två kohorter jämfördes (patienterna fick en kombination av trastuzumab och lapatinib i den första kohorten, och en kombination av pertuzumab och trastuzumab emtansin i den andra kohorten) visade att en HER2-amplifiering både är en positiv prediktor för svar på anti-HER2 behandling och en negativ prediktor för svar på anti-EGFR behandling. Detta innebär att en riktad HER2 behandling kan vara en potentiellt fristående behandlingsmetod med låg toxicitet för patienter med en svårbehandlad metastatisk kolorektalcancer som överuttrycker HER2.

Omfattande litteratur beskriver den kliniska betydelsen av många genomiska förändringar som kan påverka behandlingen av solida tumörer. Till exempel kan förändringar i KRAS (koloncancer), EGFR (lungcancer), ERBB2/HER2 (bröstcancer), BRAF (melanom) och en snabbt växande lista över andra förändringar, påverka valet av riktade terapier. Företaget hävdar att FoundationOne CDx, tack vare hög klinisk validitet, kommer att ha en positiv inverkan på behandlingen av solida tumörer [37].

### **Klinisk nytta**

Klinisk nytta definieras som ett tests förmåga att tillhandahålla ny information som förändrar hanteringen av en patient och/eller resultatet på ett fördelaktigt sätt. Huvuddragen för klinisk nytta är: Hälsoutfall (utfall som är viktiga för patienter och samhälle, inklusive förebyggande av för tidig död, förbättring eller underhåll av funktionell hälsa), strategiutfall (börjar med testning och inkluderar efterföljande klinisk hantering), probabilistisk (inte alla utfall kommer att observeras hos alla testade; utvärderingar kommer att göras på gruppnivå och kommer att uttryckas i form av fördelning av utfall), och jämförande (nyttan definieras i förhållande till ett jämförelsealternativ: nuvarande bästa standardutövning).

Den kliniska nyttan av att identifiera viktiga genomiska förändringar är väl etablerad i onkologilitteraturen. Enligt företaget är den kliniska nyttan av FoundationOne CDx:s omfattande genomiska profilering kopplad till dess förmåga att identifiera alla idag kända biologiskt och kliniskt viktiga cancerrelaterade förändringar och de terapialternativ som för närvarande finns beskrivna i cancerrelaterade rekommendationer, samt identifiera de förändringar som har missats av traditionell "hotspot" NGS testning. Den kliniska nyttan är korrelerad till att upptäcka genomiska förändringar för vilka det finns en målinriktad behandling. Dessa definieras som vilken förändring som helst som är kopplad till:

- EMA/FDA godkänd terapi för den solida tumören som testats
- EMA/FDA godkänd terapi i någon annan fast tumör
- Terapi som är under utvärdering i en klinisk studie
- Känd eller misstänkt kontraindikation mot en given behandling

Genom att analysera cancerpatienter med FoundationOne CDx kan patienter med icke-småcellig lungcancer dra nytta av målinriktad behandling: 73 procent av patienter med icke-småcellig lungcancer med EGFR exon 19 deletion kan svara på behandling med EGFR-tyrosinkinashämmare, med en median total överlevnad (overall survival; OS) på mer än ett år [38]. Enligt företaget så visar studien att flera EGFR-patienter som kan sättas in på målinriktad behandling och i många fall uppnå långvariga svar kan identifieras med FoundationOne CDx. En annan studie visade att 80 procent av patienterna med icke-småcellig lungcancer med rearrangerad ALK, som identifierades med FoundationOne CDx, men var negativa med FISH, svarade på ALK-hämmaren crizotinib med en median varaktighet i 17 månader [34].

FoundationOne CDx identifierade kliniskt relevanta behandlingsbara förändringar: i en studie testades 31 patienter med lungadenocarcinom, vars tumörer tidigare visats ”negativa” för förändringar i elva gener, med NGS. 26 procent (8 av 31) av patienterna hade genomiska förändringar för vilka målinriktade behandlingar finns. I ytterligare 39 procent (12 av 31) av patienterna upptäcktes genomiska förändringar för vilka målinriktad behandling var tillgänglig genom pågående kliniska studier [39]. I en annan studie, analyserades 69 patienter som hade en sällsynt eller behandlingsrefraktär (som inte längre svarar på behandling) gynekologisk cancer, med NGS. Efter profilering med FoundationOne CDx och efter att en expertpanel bestående av molekyläre experter hade gått igenom resultaten visade det sig att 64 patienter hade genomiska förändringar. Alla 64 patienter (100 procent) erhöll målinriktad behandling. 64 procent av patienterna som fått behandling upplevde en radiologisk respons, klinisk fördel eller stabil sjukdom [40].

En retrospektiv studie med 101 patienter med avancerad lungcancer visade att ”hybrid capture” baserad NGS (FoundationOne) identifierade kliniskt relevanta genomiska förändringar, mest frekvent i EGFR (18 procent), i hälften av patienterna. I 15 patienter identifierades EGFR/ALK aberrationer/anomaliteter efter negativa resultat med tidigare standardtestning. Behandlingsstrategin ändrades därför för 43 patienter (42,6 procent). En övergripande responsfrekvens (ORR) i dessa patienter var 65 procent (fullständig respons på 15 procent, partiell respons på 50 procent). ”Hybrid-capture” baserad NGS påverkade behandlingsbeslutet i nära hälften av alla patienter med lungadenocarcinom och associerades med förbättrad ORR, vilket kan översättas till en överlevnadsvinst [41].

Målinriktade behandlingar, som ges endast till patienter vars tumör uttrycker målmolekylen som läkemedlet är riktat mot, har förbättrad tumorsvarsfrekvens (response rate; RR), progressionsfri överlevnad (progression-free survival; PFS) och total överlevnad (overall survival; OS) jämfört med behandlingar som inte är målinriktade. Enligt företaget så stöds påståendet med bevis från flera meta-analyser:

- 346 Fas I-studier med 13 203 patienter med cancer visade att en individuell behandlingsstrategi var oberoende associerad med högre median RR (30,6 vs 4,9,  $p < 0,0001$ ) och längre median PFS (mPFS) (5,7 vs. 2,95 månader;  $p = 0,0002$ ) [42].
- 570 fas II-studier med 32 149 cancerpatienter visade att ett individuellt tillvägagångssätt/strategi, jämfört med ett icke-individuellt tillvägagångssätt/strategi, konsekvent och självständigt korrelerade med högre RR (31 vs 10,5 procent,  $p < 0,001$ ), förlängd mPFS (5,9 vs 2,7 månader,  $p < 0,001$ ) och median OS (mOS) (13,7 vs. 8,9 månader;  $p < 0,001$ ) [43].
- 57 randomiserade (32 procent målinriktade) och 55 icke-randomiserade försök (47 målinriktade), med 38 104 patienter och 58 läkemedel. I de randomiserade försöken var de målinriktade behandlingsarmarna förknippade med högre relativ

respons hastighetsförhållanden (RRRs) (RRRs=3,82; p=0,03), längre PFS (hasardkvot [HR]=0,41 vs. HR=0,59; p<0,001) och en icke-statistiskt signifikant längre OS (HR=0,71, vs. HR=0,81; p=0,07) jämfört med icke-målinriktade försök [44].

- 18 679 molekyllära analyser av 17 664 patienter med icke-småcellig lungcancer upptäckte genetiska förändringar i ungefär hälften av analyserna (49,5 procent). Förekomsten av en genetisk förändring påverkade första linjens behandling för 51,3 procent av patienterna (4 176 av 8 147 patienter) och förknippades med en signifikant förbättrad ORR vid första linjens behandling (36,5 vs 32,6 procent, p=0,03) och andra linjens behandling (16,9 vs. 9,3 procent, p<0,001) kontra frånvaro av en genetisk förändring. Dessutom associerades förekomsten av en genetisk förändring med förbättrad första linjens PFS (10,0 månader vs 7,1 månader, p<0,0001) och OS (16,5 månader vs 11,8 månader; p<0,0001) jämfört med frånvaron av en genetisk förändring [45].

En prospektiv, singelcenter studie i vilken FoundationOne CDx användes för att detektera genomiska förändringar hos patienter med diverse, avancerade maligniteter, visade att en målinriktad behandling förbättrade patientutfallet jämfört med en icke-målinriktad behandling. Av de patienter som framgångsrikt profilerades hade 93,5 procent (317 av 339) åtminstone en potentiellt behandlingsbar förändring, med en median på fem förändringar (spänn 1-14). Patienter med en högre matchningspoäng, baserad på antal genomiska förändringar och matchande läkemedel per patient, hade [46]:

- Median OS på 9,3 månader (vs 7,2 månader (p=0,087) för den andra gruppen).
- En större frekvens av stabil sjukdom RR≥6 månader partiell/komplett remission (22 vs. 9 procent; p=0,024).
- En längre tid till behandlingsmisslyckande (TTF) (3,4 vs. 1,9 månader (p=0,0003)).

Patienter som svarade på antiprogrammerad celldödsprotein-1 (PD-1)/programmerad dödslygand 1 (PD-L1) hade högre TMB i en initial kohort (median, 45,6 vs 3,9 mutationsbelastningar, p=0,003) och en valideringskohort (37,1 vs 12,8 mutationsbelastningar, p=0,002) jämfört med patienter som inte svarade på behandlingen. RR, PFS och OS var överlägsna i de höga jämfört med de mellanliggande och de låga mutationsbelastningsgrupperna [47].

- PFS var överlägsen hos patienter med höga jämfört med mellan/låga mutationsbelastningar (median ej uppnådd [MNR] vs 89 dagar vs 86 dagar, p<0,001).
- OS var överlägsen hos patienter med höga mutationsbelastningar jämfört med mellan/låga mutationsbelastningar (MNR vs 300 dagar vs 375 dagar, respektive <0,001).
- ORR var överlägsen hos patienter med höga mutationsbelastningar jämfört med mellan/låga mutationsbelastningar i initial kohort (82 vs. 36 vs. 10 procent, p=0,003 respektive, valideringskohort (88 vs. 29 vs. 25 procent, p=0,001, respektive) och hela kohorten (85 vs. 29 vs. 14 procent, p<0,001).

"Negativ" sekvenseringsinformation kan vara kliniskt användbar för att rekommendera patienter till icke-genotypiskt riktade kliniska prövningar (dvs immunterapi, kemoterapi). I exempelvis Rozenblumstudien[41] fick 33 patienter immunterapi utan att ha några angripbara förändringar. 32 procent av patienterna som fick immunterapi hade en minskad eller stabil sjukdom samt en association med TMB.

FoundationOne CDx kan vara till hjälp för patienter med ovanliga eller sällsynta genetiska förändringar på så sätt att de förändringar som identifieras med metoden kan leda till att patienterna får en möjlighet att ingå i kliniska studier. Därmed får patienterna ett större behandlingsutbud. Vissa patienter som har behandlingsbara förändringar svarar inte alltid

på behandling som är riktad mot den specifika genotypen, vilket belyser den ännu ofullständiga kunskapen kring kopplingen mellan genetisk förändring och cancersjukdom [48, 49].

Sammanfattningsvis menar företaget att den kliniska nyttan av att hitta fler förändringar med FoundationOne CDx gör det möjligt för patienter med icke-småcellig lungcancer att få målinriktade behandlingar [34]. Den höga effekten av hybrid-captured baserad NGS på behandlingsstrategin och på den övergripande svarsfrekvensen markerar behovet av att implementera hybrid-capture baserad NGS vid lungcancer [41]. Under det senaste decenniet har målinriktade behandlingar förbättrat svarsfrekvenserna, PFS och OS jämfört med behandlingar som inte är målinriktade [42]. Genomiskt styrd behandling implementerad av FoundationOne CDx förbättrar utfallet av behandling av olika svårbehandlade (behandlingsrefraktära) cancerformer [46]. FoundationOne CDx ger genomisk information om TMB för att potentiellt identifiera patienter som mest sannolikt kommer att svara på immunterapier [47]. "Negativ" sekvenseringsinformation kan vara kliniskt användbar för att kunna erbjuda patienterna ett icke-genotypinriktat kliniskt försök (dvs immunterapi, kemoterapi) eller till att också kunna rekommendera ingen ytterligare behandling [41].

Ytterligare potentiellt relativa behandlingar kan identifieras med FoundationOne CDx vilket kan bidra till att patienter utan några målinriktade behandlingsalternativ kan ingå i kliniska försök samt för att peka ut kliniska studier för patienter vilka sannolikt skulle ha nytta av de terapier som testas i försöken.

Enligt företaget så kan FoundationOne CDx, genom att erbjuda en genomisk karakterisering av tumören, ha en direkt inverkan på behandlingsstrategin som föreslås till patienter och som i slutändan kan förbättra den kliniska nyttan och livskvaliteten hos patienten.

### **Sammanfattning av publicerade vetenskapliga artiklar med FoundationOne**

Företaget har i sin dossier om FoundationOne CDx inkommit med en sammanfattning av publicerade vetenskapliga studier i vilka FoundationOne/FoundationOne CDx har använts i fram till november 2018.

#### ***Vetenskapliga artiklar i vilka FoundationOne använts för lungcancer***

Enligt företaget så finns det 41 publicerade vetenskapliga studier som har använt FoundationOne för patienter med lungcancer. Totalt har 7 844 patienter med olika lungcancer (bl. a. adenocarcinom, squamous cell carcinoma, sarcomatoid carcinoma och icke-småcellig lungcancer) analyserats med FoundationOne CDx.

39 studier redovisar resultaten av CGP med FoundationOne. Av dessa redovisar 29 studier effektiviteten av målinriktad behandling rekommenderad av CGP och två studier redovisar endast målinriktad behandlingseffektivitet. Övergripande effektdata av målinriktad behandling finns tillgänglig för 386 lungcancerpatienter.

#### ***Vetenskapliga artiklar i vilka FoundationOne använts för bröstcancer***

Enligt företaget så finns det 23 publicerade vetenskapliga studier som har använt FoundationOne för bröstcancer. Totalt har 6 779 patienter med olika former av bröstcancer analyserats med FoundationOne.

21 studier redovisar resultaten av CGP med FoundationOne, och av dessa så redovisar sju studier effektiviteten av målinriktad behandling rekommenderad av CGP och två studier redovisar endast målinriktad behandlingseffektivitet. Övergripande effektdata av målinriktad behandling finns tillgänglig för 74 bröstcancerpatienter.

### ***Vetenskapliga artiklar i vilka FoundationOne använts för CUP***

Enligt företaget så finns det två publicerade vetenskapliga studier som har använt FoundationOne för patienter med CUP. Totalt har 201 patienter med CUP analyserats. Båda studierna redovisar resultaten efter CGP med FoundationOne CDx och av dessa så redovisar en studie effektiviteten av målinriktad behandling. Övergripande effektdata för målinriktad behandling finns tillgänglig för bara en patient med CUP.

### ***Vetenskapliga artiklar i vilka FoundationOne använts för melanom***

Enligt företaget så finns det fyra publicerade vetenskapliga studier som har använt FoundationOne för patienter med melanom. Totalt har 141 patienter analyserats. Tre studier redovisar resultaten efter CGP med FoundationOne, och utav dessa redovisar en studie effekten av målinriktad terapi rekommenderad av CGP. En studie redovisar bara effekten av målinriktad behandling efter resultat med CGP. Övergripande effektdata för målinriktad behandling finns tillgänglig för 75 patienter med melanom.

### ***Vetenskapliga artiklar i vilka FoundationOne använts för gynekologisk cancer inklusive äggstockscancer***

Enligt företaget så finns det fem publicerade vetenskapliga studier som har använt FoundationOne för patienter med gynekologisk cancer. Totalt har 122 patienter med olika mestadels avancerade och metastaserade gynekologisk cancer såsom äggstockscancer, livmoderscancer och livmoderhalscancer analyserats. Fyra studier redovisar resultaten efter CGP med FoundationOne och av dessa redovisar två studier också effekten av målinriktad behandling rekommenderad av CGP. En studie redovisar endast effekten av målinriktad behandling efter resultat med CGP. Övergripande effektdata för målinriktad behandling finns tillgänglig för 71 patienter med gynekologisk cancer.

### ***Vetenskapliga artiklar i vilka FoundationOne använts för kolorektalcancer***

Enligt företaget så finns det sju publicerade vetenskapliga studier som har använt FoundationOne för patienter med kolorektalcancer. Totalt har 3 398 patienter med kolorektalcancer analyserats. Dessa patienter har mestadels haft en avancerad eller metastaserad cancer med specifika förändringar såsom ALK fusion, RET fusion, BRAF V600E mutation eller ERBB2 amplifikation. Alla sju studier redovisar resultaten efter CGP med FoundationOne och av dessa redovisar fem studier effekten av målinriktad behandling rekommenderad av CGP. Övergripande effektdata för målinriktad behandling finns tillgänglig för sex patienter med kolorektalcancer.

### ***Vetenskapliga artiklar i vilka FoundationOne använts för andra cancertyper och ovanlig cancer.***

Enligt företaget så har FoundationOne använts för att analysera njurcancer (sju publicerade vetenskapliga artiklar, totalt 62 patienter) och för flera andra cancertyper, såsom bukspottkörtelcancer, gliom, prostatacancer och urinblåsecancer. Enligt företaget så finns det 48 publicerade vetenskapliga studier som har använt FoundationOne för analys av olika tumörer. 44 studier redovisar resultaten av CGP med FoundationOne och av dessa redovisar 17 studier också effekten av målinriktad behandling och en studie redovisar ytterligare klinisk verkan rekommenderad av CGP. Fyra studier redovisar bara effektdata av målinriktad behandling efter resultat med CGP. Övergripande effektdata för målinriktad behandling finns tillgänglig för 686 patienter och klinisk verkan finns tillgänglig för 13 cancerpatienter.

### ***Vetenskapliga artiklar i vilka FoundationOne använts för analys av övervägande sällsynta cancerformer och cancermutationer i en blandad population av patienter***

Enligt företaget så finns det 21 publicerade vetenskapliga studier som har använt FoundationOne för analys av olika tumörer. Totalt har 72 096 patienter men olika cancerlokalisationer analyserats. De flesta patienter som har analyserats är diagnostiserade med återkommande, metastatisk eller ovanlig malignitet som innefattar olika cancertyper såsom lungcancer, äggstockscancer, bröstcancer, sarkom, njurcancer, gastrointestinal cancer,

hjärntumör, hals- och nackcancer med flera. De flesta studierna fokuserade på en specifik genetisk förändring för de olika cancerformerna, exempelvis rearrangemang av ALK för icke-småcellig lungcancer, BRAF mutationer eller fusioner, förändringar i ERBB2/HER2, aktivering av MET genom olika exon 14 splicevariationer, TP53 mutationer och ALK och RET genfusioner för kolorektalcancer och lungcancer.

Enligt företaget redovisar 18 studier resultaten av CGP med FoundationOne, och av dessa redovisar åtta studier effektiviteten av målinriktad behandling. Ytterligare tre studier redovisar vilka kliniska beslut som tagits baserat på rekommendationer från CGP. Tre studier redovisar endast effektiviteten av målinriktad behandling baserat på resultaten från CGP. Övergripande effektivitetsdata för målinriktad behandling finns tillgänglig för 930 cancerpatienter och de kliniska besluten som tagits baserat på CGP resultaten finns för 723 cancerpatienter.

**TLV:s bedömning:** 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. En analys med FoundationOne CDx kan ha en direkt inverkan på behandlingsstrategin till patienter, vilket i slutändan kan förbättra den kliniska nyttan och livskvaliteten hos patienten.

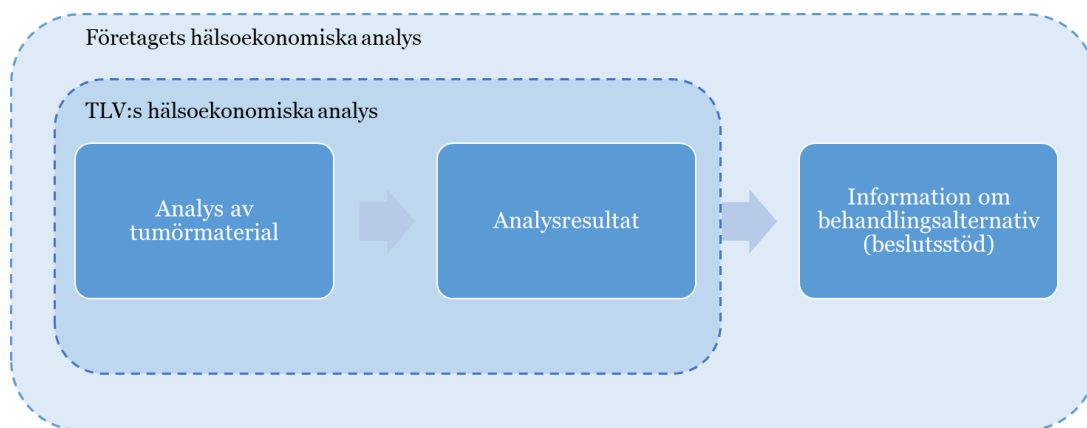
Det finns flera andra omfattande genetiska paneler lika FoundationOne CDx. TLV kan inte bedöma FoundationOne CDx i förhållande till dessa då direkt jämförande studier inte är redovisade.

## 2 Hälsoekonomi

Den hälsoekonomiska utvärderingen baseras på en kostnadsjämförelse mellan FoundationOne CDx och diagnostisering enligt standardmetoder. De indikationer som företaget initialt analyserat är icke-småcellig lungcancer, bröstcancer och cancer utan känd primärtumör (CUP). Företaget motiverar valet av dessa tre typer av solida tumörer med att det är för dessa indikationer som FoundationOne CDx tillför störst värde. På efterfrågan från TLV har företaget även lämnat in kostnadsjämförelser för melanom, kolorektalcancer och äggstockscancer. TLV anser att det är relevant att även analysera dessa tumörtyper då det finns målinriktade terapier tillgängliga.

Användningen av olika cancerdiagnostiska testmetoder påverkar kostnader och effekter i diagnostisering och efterföljande målinriktade behandling. Utvärderingen omfattar enbart kostnader som uppstår för olika testmetoder vid diagnostiseringen av solida tumörer. Kostnader eller effekter som är förknippade med behandling efter att diagnosen har ställts ingår inte i analysen. Detta eftersom såväl företaget som TLV bedömer att data för en utvärdering som inkluderar konsekvenserna av FoundationOne CDx respektive standardmetoder är mycket komplex och skulle behöva baseras på ett stort antal antaganden, vilket skulle leda till stora osäkerheter i resultaten.

Kostnadsjämförelsen utgörs av analyskostnader för olika tester av tumörmaterial som laboratorierna fakturerar de beställande klinikerna. I företagets analys ingår dessutom personalkostnader för att ta fram information om behandlingsalternativ baserad på analysresultaten. I TLV:s analys ingår inte kostnaderna för att ta fram information om behandlingsalternativ då TLV bedömer att denna del av tjänsten inte tillhör diagnostiken (figur 1).



**Figur 1 Illustration av företagets och TLV:s hälsoekonomiska analys.**

Företagets hälsoekonomiska analys omfattar analys av tumörvävnad, sammanställning av analysresultat samt beslutsstöd (ljusblå ruta). TLV:s hälsoekonomiska analys omfattar analys av tumörmaterial och sammanställning av analysresultat (mörkblå ruta).

### 2.1 Effektmått

#### 2.1.1 Klinisk effekt

Företaget har påtalat fördelar med FoundationOne CDx jämfört med standardmetoder, se kapitel 1.5 klinisk evidens. För att minska komplexiteten i utvärderingen ingår ingen av dessa faktorer i den hälsoekonomiska analysen. Istället jämförs kostnaden för standardmetoderna med kostnaden för FoundationOne CDx.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.2.1 Testkostnader

Företagets uppgivna pris i kostnadsjämförelsen är 20 229 kronor per analys av en solid tumör med FoundationOne CDx. Priset per diagnos med FoundationOne CDx är detsamma vid alla typer av solida tumörer.

Kostnader för standardmetoder baseras på information från patologer som samlats in genom ett frågeformulär, se bilaga 2. Frågeformuläret skickades av TLV till patologiavdelningar på sjukhus i Skåne, Göteborg, Stockholm, Linköping, Uppsala, Örebro och Norrland under hösten 2018. Frågeformuläret omfattade information om vilka testförfaranden som används för molekylärpatologi av sex typer av solida tumör samt prisuppgifter för dessa olika testförfaranden.

Standardmetoderna inkluderar singel biomarkörtest (SBT), "hotspot" NGS-paneler och fusionsgenstester. Även mikrostabilitetinstabilitet (MSI) analyseras rutinmässigt vid kolorektalcancer och CUP samt i vissa fall vid äggstockscancer. MSI-analys kan genomföras med olika testmetoder; immunhistokemi, PCR och NGS.

#### Singel biomarkörtest, "hotspot" NGS-paneler och fusionsgenstester

I tabellerna 9 till 14 redovisas en sammanställning av kostnaderna för SBT, "hotspot" NGS och fusionsgenstester per sjukvårdsregion för de sex utvärderade indikationerna vid diagnostisering med standardmetoder. Sammanställningen har gjorts av företaget och är baserad på information som TLV har hämtat in från patologer via frågeformulär (bilaga 2) samt antaganden där information saknades. Företaget har även kommit in med kostnader per indikation som är viktade efter befolkningsstorleken som respektive sjukvårdsregion omfattar, se bilaga 3. Då viktning av kostnaderna i detta fall endast har marginell påverkan, väljer TLV att presentera oviktade kostnader i sitt grundscenario.

Tabell 9 Kostnader för standardmetoder vid icke-småcellig lungcancer

| Region                         | Kostnad för SBT | Kostnad för "hotspot" NGS | Kostnad för fusionsgener | Totalkostnad per diagnos |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Södra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 12 000 kr                 | n.a.                     | 12 000 kr                |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | n.a.            | 11 880 kr                 | 3 218 kr                 | 15 098 kr                |
| Västra sjukvårdsregionen       | n.a.            | 11 300 kr                 | n.a.                     | 11 300 kr                |
| Stockholms sjukvårdsregion     | n.a.            | 19 260 kr*                | 2 845 kr*                | 22 105 kr                |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | n.a.            | 9 000 kr                  | 5 000 kr                 | 14 000 kr                |
| Norra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 10 000 kr                 | 3 160 kr                 | 13 160 kr                |
| <b>Genomsnitt</b>              |                 |                           |                          | <b>14 610 kr</b>         |

\* Antagit kostnad baserat på Nya Karolinska sjukhusets prislista 2018 då regionen inte rapporterat testkostnad.  
n.a. = not applicable



**Tabell 10 Kostnader för standardmetoder vid bröstcancer**

| Region                         | Kostnad för SBT <sup>a</sup> | Kostnad för "hotspot" NGS | Kostnad för fusionsgener | Totalkostnad per diagnos |
|--------------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Södra sjukvårdsregionen        | 2 270 kr                     | 12 000 kr <sup>c</sup>    | n.a.                     | 14 270 kr                |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | 2 629 kr <sup>b</sup>        | 13 621 kr                 | n.a.                     | 16 250 kr                |
| Västra sjukvårdsregionen       | 2 629 kr <sup>b</sup>        | 11 300 kr                 | n.a.                     | 13 929 kr                |
| Stockholms sjukvårdsregion     | 2 989 kr                     | 12 000 kr                 | n.a.                     | 14 989 kr                |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | 2 629 kr <sup>b</sup>        | 12 000 kr                 | n.a.                     | 14 629 kr                |
| Norra sjukvårdsregionen        | 2 629 kr <sup>b</sup>        | 12 000 kr <sup>c</sup>    | n.a.                     | 14 629 kr                |
| <b>Genomsnitt</b>              |                              |                           |                          | <b>14 629 kr</b>         |

<sup>a</sup> Kostnaden inkluderar inte in situ hybridisering för HER2 vid osäkert immunhistokemiresultat som kostar uppskattningsvis 6 000 kronor, <sup>b</sup> Baserat på genomsnittlig kostnad i andra regioner då regionen inte rapporterat testkostnad. <sup>c</sup> Baserat på pris i Uppsala

**Tabell 11 Kostnader för standardmetoder vid cancer med okänd primärtumör**

| Region                         | Kostnad för SBT | Kostnad för "hotspot" NGS | Kostnad för fusionsgener | Totalkostnad per diagnos |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Södra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 12 000 kr                 | n.a.                     | 12 000 kr                |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | n.a.            | 11 880 kr                 | 3 218 kr                 | 15 098 kr                |
| Västra sjukvårdsregionen       | n.a.            | 7 448 kr                  | n.a.                     | 7 448 kr                 |
| Stockholms sjukvårdsregion     | n.a.            | 19 260 kr*                | 2 845 kr*                | 22 105 kr                |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | n.a.            | 9 000 kr                  | 5 000 kr                 | 14 000 kr                |
| Norra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 10 000 kr**               | 3 160 kr**               | 13 160 kr                |
| <b>Genomsnitt</b>              |                 |                           |                          | <b>13 968 kr</b>         |

\* Antagit kostnad baserat på Nya Karolinska sjukhusets prislista 2018 då regionen inte rapporterat testkostnad.

\*\* Antagit samma som för lungcancer då regionen inte rapporterat testkostnad.

**Tabell 12 Kostnader för standardmetoder vid melanom**

| Region                         | Kostnad för SBT | Kostnad för "hotspot" NGS | Kostnad för fusionsgener | Totalkostnad per diagnos |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Södra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 9 500 kr                  | n.a.                     | 9 500 kr                 |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | 4 000 kr        | n.a.                      | n.a.                     | 4 000 kr                 |
| Västra sjukvårdsregionen       | n.a.            | 7 448 kr                  | n.a.                     | 7 448 kr                 |
| Stockholms sjukvårdsregion     | 8 821 kr*       | n.a.                      | n.a.                     | 8 821 kr                 |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | 4 000 kr        | n.a.                      | n.a.                     | 4 000 kr                 |
| Norra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 10 000 kr                 | n.a.                     | 10 000 kr                |
| <b>Genomsnitt</b>              |                 |                           |                          | <b>7 295 kr</b>          |

\* Antagit kostnad baserat på Nya Karolinska sjukhusets prislista 2018 då regionen inte rapporterat testkostnad.

**Tabell 13 Kostnader för standardmetoder vid kolorektalcancer**

| Region                         | Kostnad för SBT | Kostnad för "hotspot" NGS | Kostnad för fusionsgener | Totalkostnad per diagnos |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Södra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 9 500 kr                  | n.a.                     | 9 500 kr                 |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | n.a.            | 11 880 kr                 | n.a.                     | 11 880 kr                |
| Västra sjukvårdsregionen       | n.a.            | 7 448 kr                  | n.a.                     | 7 448 kr                 |
| Stockholms sjukvårdsregion     | n.a.            | 19 260 kr*                | n.a.                     | 19 260 kr                |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | n.a.            | 9 000 kr                  | n.a.                     | 9 000 kr                 |
| Norra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 10 000 kr                 | n.a.                     | 10 000 kr                |
| <b>Genomsnitt</b>              |                 |                           |                          | <b>11 181 kr</b>         |

\* Antagit kostnad baserat på Nya Karolinska sjukhusets prislista 2018 då regionen inte rapporterat testkostnad.

**Tabell 14 Kostnader för standardmetoder vid äggstockscancer**

| Region                         | Kostnad för SBT | Kostnad för "hotspot" NGS | Kostnad för fusionsgener | Totalkostnad per diagnos |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Södra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 12 000 kr                 | n.a.                     | 12 000 kr                |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | n.a.            | 13 621 kr                 | n.a.                     | 13 621 kr                |
| Västra sjukvårdsregionen       | n.a.            | 11 300 kr                 | n.a.                     | 11 300 kr                |
| Stockholms sjukvårdsregion     | n.a.            | 12 000 kr*                | n.a.                     | 12 000 kr                |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | n.a.            | 12 000 kr                 | n.a.                     | 12 000 kr                |
| Norra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 12 000 kr*                | n.a.                     | 12 000 kr                |
| <b>Genomsnitt</b>              |                 |                           |                          | <b>12 154 kr</b>         |

\* Antagit samma kostnad för BRCA-panel som i Uppsala då regionen inte rapporterat testkostnad.

### Tumörmutationsbörda och microsatellitinstabilitet

Information om tumörmutationsbördan (TMB) och microsatellitinstabilitet (MSI) kan ge värdefull vägledning i behandlingsrekommendationen. FoundationOne CDx sekvenserar 324 gener medan "hotspot"-paneler ofta omfattar ett mycket mindre antal gener. För att bestämma tumörmutationsbördan krävs en sekvensering av minst 300 gener (sammanfattat i [50]). Tumörmutationsbördan har visat sig kunna förutsäga ifall en patient med cancer kan vara lämplig för immunterapi [9, 10] [11]. Det finns i dagsläget inget specifikt test som används kliniskt i Sverige för att analysera TMB och MSI. Med stöd av en patolog utgår företaget därför ifrån att en helexomanalys krävs för att uppnå motsvarande information. Företaget antar i sin analys en kostnad om 15 500 kronor per helexomanalys baserat på den uppgift som angavs i ett frågeformulär. Företaget inkluderar kostnaden för analys av TMB och MSI vid samtliga indikationer i sin analys.

TLV tillfrågade de tre i ärendet anställda experterna om den kliniska relevansen av MSI och TMB vid diagnostiseringen av de sex utvärderade cancertyperna i dagsläget. Experterna angav att analys av MSI är mycket relevant vid CUP och kolorektalcancer. Vid de resterande indikationerna kan analys av MSI enligt experterna vara relevant i vissa fall. Analys av TMB genomförs inte i dagsläget eftersom det enligt både experterna och två av patologerna som svarade på frågeformuläret inte efterfrågas av kliniker.

Enligt TLV:s experter och patologerna som svarade på frågeformuläret finns olika sätt att analysera MSI. Primärt används immunhistokemi till en kostnad om cirka 2 200 kronor. MSI kan även analyseras med PCR till en kostnad om cirka 4 500 kronor. Ett annat alternativ är NGS, till exempel med helexomanalys, till en kostnad om mellan 15 500 och 18 000 kronor. Denna metod används enligt experterna dock inte alls eller i mycket liten utsträckning i klinisk vardag. Vid otydliga fynd vid analys med immunhistokemi kompletteras analysen vanligast med PCR.

### 2.2.2 Personalkostnader

Resultaten som erhålls med en genetisk analys med FoundationOne CDx sammanfattas i ett beslutsstöd avsett för den behandlande läkaren. Beslutsstödet infattar en tolkning av resultaten samt information om tillgängliga behandlingsalternativ. Vid diagnostisering av solida tumörer med standardmetoder tas beslutsstödet fram manuellt.

Företaget uppskattar att processen att ta fram ett beslutsstöd som motsvarar FoundationOne CDx tar fyra timmar och utförs av en bioinformatiker med en bruttomånadslön om 53 601 kronor, vilket motsvarar 335 kronor per timme vid 160 timmars arbete per månad. Antagandet om lön är baserat på en nettomånadslön om 39 000 kronor enligt Statistiska Centralbyrån (SCB) [51] plus arbetsgivaravgifter om 31,42 procent [52]. Eftersom SCB:s senaste uppgifter är från året 2013 har löneuppgiften dessutom justerats med 4,58 procent till 2018 priser. En personalkostnad om 1 340 kronor tillkommer därför i den totala diagnoskostnaden vid standardmetoder i företagets analys. Enligt företaget är detta ett konservativt antagande då den uppskattade tidsåtgången om fyra timmar baseras på att

stödande databaser och processer är etablerade så att bioinformatikerns arbete enbart består av att validera resultaten. Företaget menar dock att processen i praktiken är mer tidskrävande.

### **TLV:s diskussion**

Enligt TLV:s anställda kliniska experter efterfrågas inte analys av TMB i klinisk vardag idag. TLV har dock uppfattat att det kommer att bli aktuellt framöver. Experterna angav också att MSI är relevant framförallt vid CUP och kolorektalcancer men att det även kan vara relevant vid de övriga utvärderade indikationerna. TLV konstaterar vidare med stöd av kliniska experter och patologer som bidrog till utredningen i ärendet, att kostnaderna av att analysera MSI kan variera stort och kan ligga mellan 2 200 kronor med immunhistokemi, 5 000 kronor med PCR och 16 750 kronor med helexomanalys. TLV bedömer därför att kostnaderna för de relevanta metoderna för MSI-analys ska redovisas i olika scenarier.

Företaget hävdar att de kostnader som angavs av patologerna i frågeformulären inte speglar de faktiska kostnader som uppstår för samhället vid gendiagnostisering med standardmetoder. Detta för att offentliga pengar ska ha använts för att investera i framförallt utrustning och utbyggnad av laboratorier som inte är inkluderade i testkostnaden som faktureras till sjukhusen. Företaget uppskattar därför att den faktiska samhällsliga kostnaden per NGS panel ligger mellan 15 000 och 20 000 kronor och att den viktade nationella kostnaden som anges i därmed sannolikt är en underskattning.

### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att kostnaderna för diagnostik med SBT, "hotspot" NGS och fusionsgentester är rimliga och speglar den kostnad som faktureras till kliniker för diagnostiseringstjänsterna. TLV bedömer däremot att kostnaden för analys av MSI/TMB som företaget antar i sin beräkning överskattar den faktiska kostnaden som uppstår i klinisk vardag idag.

TLV bedömer att information om tillgängliga behandlingsalternativ inte är en del av diagnostiken varför kostnader för denna tjänst inte ingår i analyserna.

## **2.3 Resultat**

### **2.3.1 Företagets resultat**

Följande antaganden ligger till grund i företagets kostnadsanalys.

- Kostnader för SBT, "hotspot"-NGS och fusionsgentester för respektive indikation ingår enligt tabellerna 9 till 14.
- En personalkostnad om 1 340 kronor för framtagandet av ett beslutsstöd ingår i totalkostnaden.
- En kostnad om 15 500 kronor för analys av TMB/MSI med helexomanalys ingår i totalkostnaden vid samtliga indikationer.

Kostnaderna som ingår i företagets analys redovisas i Tabell 15. Enligt företagets kostnadsjämförelse ligger den sammanlagda kostnaden för tjänster med standardmetoder som motsvarar FoundationOne CDx mellan 24 135 och 31 623 kronor, beroende på indikation. Kostnaden för användningen av FoundationOne CDx baserat på företagets uppgivna pris om 20 229 kronor per diagnostisering är därmed 19 till 56 procent lägre än kostnaden med standardmetoder enligt denna analys, se Tabell 16.

Tabell 15 Sammanställning av kostnader för standardmetoder i företags analys

| Indikation                   | Kostnad för SBT, "hotspot" NGS och fusionsgentester, oviktad | Kostnad för TMB/MSI | Personalkostnad för beslutsstöd | Totalkostnad per diagnos |
|------------------------------|--|---------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Icke-småcellig lungcancer    | 14 610 kr  | 15 500 kr           | 1 340 kr                        | 31 450 kr                |
| Bröstcancer                  | 14 783 kr  |                     |                                 | 31 623 kr                |
| Cancer med okänd primärtumör | 13 968 kr  |                     |                                 | 30 808 kr                |
| Melanom                      | 7 295 kr   |                     |                                 | 24 135 kr                |
| Kolorektalcancer             | 11 181 kr  |                     |                                 | 28 021 kr                |
| Äggstockscancer              | 12 154 kr  |                     |                                 | 28 994 kr                |

Tabell 16 Resultat i företags analys

| Testmetod   | Indikation                   | Totalkostnad per diagnos | Prisskillnad jämf. med standard (kr) | Prisskillnad jämf. med standard (%) |
|---|------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| FoundationOne CDx   | Alla solida tumörer          | 20 229 kr                |                                      |                                     |
| Standardmetoder (SBT, hotspot NGS, fusionsgentest, TMB/MSI) | Icke-småcellig lungcancer    | 31 450 kr                | - 11 221 kr                          | - 55 %                              |
|   | Bröstcancer                  | 31 623 kr                | - 11 394 kr                          | - 56 %                              |
|   | Cancer med okänd primärtumör | 30 808 kr                | - 10 579 kr                          | - 52 %                              |
|   | Melanom                      | 24 135 kr                | - 3 906 kr                           | - 19 %                              |
|   | Kolorektalcancer             | 28 021 kr                | - 7 792 kr                           | - 39 %                              |
|   | Äggstockscancer              | 28 994 kr                | - 8 765 kr                           | - 43 %                              |

### 2.3.2 TLV:s resultat

Följande antaganden i TLV:s kostnadsanalys skiljer sig från företags analys.

- Ingen personalkostnad för framtagande av beslutsstöd inkluderas.
- Ingen kostnad för MSI/TMB-analys med helexomanalys inkluderas. Istället presenteras kostnadsanalyser där MSI-analys inte inkluderas samt där MSI-analys med immunhistokemi (IHC), alternativt PCR, alternativt båda dessa inkluderas.

I Tabell 17 redovisas kostnaderna för standardmetoder som ingår i TLV:s analys.

Totalkostnaden per diagnos ligger mellan 7 295 och 21 483 kronor beroende på indikation och med vilken metod MSI-analysen genomförs.

Tabell 17 Sammanställning av kostnader för standardmetoder i TLV:s analys

| Indikation                   | Kostnad för SBT, "hotspot" NGS och fusionsgentester | Kostnad för MSI-analys* |          | Totalkostnad per diagnos |                             |                             |                                     |
|------------------------------|---|-------------------------|----------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
|                              |   | IHC                     | PCR      | a) Utan MSI-analys       | b) Inkl. MSI-analys med IHC | c) Inkl. MSI-analys med PCR | d) Inkl. MSI-analys med IHC och PCR |
| Icke-småcellig lungcancer    | 14 610 kr   | 2 200 kr                | 4 500 kr | 14 610 kr                | 16 810 kr                   | 19 110 kr                   | 21 310 kr                           |
| Bröstcancer                  | 14 783 kr   | 2 200 kr                | 4 500 kr | 14 783 kr                | 16 983 kr                   | 19 283 kr                   | 21 483 kr                           |
| Cancer med okänd primärtumör | 13 968 kr   | 2 200 kr                | 4 500 kr | 13 968 kr                | 16 168 kr                   | 18 468 kr                   | 20 668 kr                           |
| Melanom                      | 7 295 kr  | 2 200 kr                | 4 500 kr | 7 295 kr                 | 9 495 kr                    | 11 795 kr                   | 13 995 kr                           |
| Kolorektalcancer             | 11 181 kr   | 2 200 kr                | 4 500 kr | 11 181 kr                | 13 381 kr                   | 15 681 kr                   | 17 881 kr                           |
| Äggstockscancer              | 12 154 kr   | 2 200 kr                | 4 500 kr | 12 154 kr                | 14 354 kr                   | 16 654 kr                   | 18 854 kr                           |

\* Kan även genomföras med NGS.

Företagets uppgivna pris för FoundationOne CDx om 20 229 kronor är 946 till 12 934 kronor högre än kostnaden för standardmetoder när ingen eller enbart en testmetod används för att analysera MSI, se scenarier a) till c) i Tabell 18. I fall där en initial MSI-analys med IHC kompletteras med PCR blir kostnaden för användning av FoundationOne CDx 1 375 till 6 231 kronor högre än för standardmetoder vid diagnosticering av melanom, kolorektalcancer och äggstockscancer och 439 till 1 254 kronor lägre än för standardmetoder vid diagnosticering av icke-småcellig lungcancer, bröstcancer, se scenario d).

**Tabell 18 Resultat i TLV:s analys**

| Indikation                   | Skillnad i totalkostnaden för FoundationOne CDx (20 229 kronor) jämfört med standardmetoder |                             |                             |                                     |
|------------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
|                              | a) Utan MSI-analys  | b) Inkl. MSI-analys med IHC | c) Inkl. MSI-analys med PCR | d) Inkl. MSI-analys med IHC och PCR |
| Icke-småcellig lungcancer    | 5 619 kr<br>(+28 %)   | 3 419 kr<br>(+17 %)         | 1 119 kr<br>(+6 %)          | - 1 081 kr<br>(-5 %)                |
| Bröstcancer                  | 5 446 kr<br>(+27 %)   | 3 246 kr<br>(+16 %)         | 946 kr<br>(+5 %)            | - 1 254 kr<br>(-6 %)                |
| Cancer med okänd primärtumör | 6 261 kr<br>(+31 %)   | 4 061 kr<br>(+20 %)         | 1 761 kr<br>(+9 %)          | - 439 kr<br>(-2 %)                  |
| Melanom                      | 12 934 kr<br>(+64 %)  | 10 734 kr<br>(+53 %)        | 8 434 kr<br>(+42 %)         | 6 234 kr<br>(+31 %)                 |
| Kolorektalcancer             | 9 048 kr<br>(+45 %)   | 6 848 kr<br>(+34 %)         | 4 548 kr<br>(+22 %)         | 2 348 kr<br>(+12 %)                 |
| Äggstockscancer              | 8 075 kr<br>(+40 %)   | 5 875 kr<br>(+29 %)         | 3 575 kr<br>(+18 %)         | 1 375 kr<br>(+7 %)                  |

Resultatet i kostnadsjämförelsen beror på om och med vilken metod MSI-analys genomförs. Utöver scenarierna som redovisas i tabellerna ovan kan MSI även analyseras med NGS till en kostnad om 15 500 till 18 000 kronor. Om denna metod används blir kostnaden för diagnosticering med standardmetoder högre än kostnaden för FoundationOne CDx till företagets uppgivna pris, oavsett indikation.

TLV:s kliniska experter anger att MSI-analyser inte utförs vid lungcancer, bröstcancer, melanom eller den vanligaste typen av äggstockscancer. För dessa tumörtyper finns enligt dem därför i dagsläget ingen kostnad för MSI-analys, vilket gör scenario a) till det mest troliga utfallet vid dessa tumörtyper.

Enligt en av TLV:s kliniska experter är kostnaden som redovisas för CUP endast relevant för patienter med adenocarcinom, då det endast är denna cancertyp som har kända behandlingsbara genetiska förändringar. Dock är adenocarcinom den vanligaste bland patienter med CUP. Experten angav vidare att endast höggradigt allvarlig äggstockscancer analyseras med metoderna som anges som standard i den hälsoekonomiska utvärderingen och att kostnaden som anges ovan därför bara gäller dessa patienter.

I frågeformulären framgår att NGS-analyser vid bröstcancer utförs i två av sex sjukvårdsregioner. En sjukvårdsregion har angett att ett NGS-analys av BRCA genomförs. TLV bedömer att totalkostnaden som anges i Tabell 17 bara gäller en minoritet av alla bröstcancerpatienter. Vidare bedömer TLV att kostnaden som anges för SBT i Tabell 10 är underskattad då den inte tar hänsyn till att vissa patienter även behöver testas med in situ hybridisering för HER2.

**TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att kostnaden för användningen av FoundationOne CDx till företagets uppgivna pris är högre än för diagnostisering med standardmetoder, förutom i de fall då både immunhistokemi och PCR genomförs för att säkerställa resultaten i en MSI-analys. I de fall MSI analyseras med NGS-exomanalys är kostnaden för FoundationOne CDx lägre än kostnaden för standardmetoder för alla utvärderade indikationer. TLV bedömer att ett scenario där MSI analyseras med NGS-exomanalys är osannolikt i klinisk vardag.

### 2.3.3 Osäkerhet i resultaten

#### *Osäkerhet i vilka testförfaranden som utgör standardmetoder idag*

Den främsta osäkerheten består i frågan vilka diagnostiska testförfaranden som används vid olika indikationer i klinisk vardag idag och kan anses utgöra standardmetoder. Detta beror på att de använda testerna varierar mellan regioner men även inom regioner beroende på patienters egenskaper. Den totala diagnostiseringskostnaden beror till exempel på vid hur många diagnoststillfällen verifierande tester genomförs. Dessutom varierar kostnaderna som används i kostnadsjämförelsen för de olika testerna enligt uppgifterna från sex patologer i olika regioner. De genomsnittliga kostnaderna anses dock rimliga av TLV:s kliniska experter.

En annan viktig osäkerhetsfaktor är att förändringstakten är hög och teknologitvecklingen snabb. Det betyder att det som anses vara "standardmetod" idag inte kommer vara det i framtiden. Om t.ex. TMB blir en mer erkänd markör förändrar det dramatiskt slutsatserna av den hälsoekonomiska analysen.

#### *Osäkerhet i hur hög den faktiska samhällsliga kostnaden är*

En ytterligare osäkerhet består i huruvida de angivna kostnaderna motsvarar den faktiska samhällsliga kostnaden per diagnostisering. Detta beror på att investeringar i laboratorieutrustning delvis har finansierats av offentliga medel. Dessa speglas inte nödvändigtvis i priset som enligt informationen från frågeformulären faktureras till beställande kliniker.

#### *Osäkerhet i hur stora fördelarna med FoundationOne CDx är*

En grundläggande osäkerhet med den hälsoekonomiska analysen är att den utgörs av en kostnadsjämförelse, utan att kvantifiera effekten för respektive diagnostiseringsmetod. 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]. En till aspekt som inte speglas i TLV:s hälsoekonomiska analys är att diagnostisering med FoundationOne CDx kräver mindre tumörmaterial samt minskar behovet av att genomföra uppföljande tester och därmed förknippade väntetider. Kostnadsjämförelsen tar heller inte hänsyn till det värde som NGS-teknologier som FoundationOne CDx har för framtida forskning, både när det gäller utvecklingen av nya behandlingar och effektiviseringen av bestående behandlingar. En ytterligare faktor som inte är inkluderad i den hälsoekonomiska analysen men som kan komma att leda till effektiviseringar inom vården i framtiden är beslutsstödet som innehåller information om tillgängliga behandlingsalternativ och som ingår i priset för FoundationOne CDx. Med hjälp av allt mer data som bidrar till kontinuerligt lärande kan beslutsstödet komma att bli av stort värde framöver.

Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten i resultaten är hög.

## 3 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Vid utredningstillfälle finns inga utvärderingar från myndigheter i andra länder tillgängliga.

## 4 Sammanvägning

---

Den nya teknologin som Next Generation Sequencing (NGS) representerar har revolutionerat medicinsk forskning och har även lett till nya möjligheter för molekylär diagnostik och behandling i klinisk praxis. I takt med att allt fler cancerrelaterade genetiska förändringar identifieras blir fler biomarkörstyrda behandlingar möjliga. Idag finns många målinriktade läkemedel som endast ges till patienter med en viss biomarkör, vilket kräver någon form av molekylär diagnostik för att identifieras. Vissa biomarkörer används dock vid beslut om terapi även när det saknas specifikt riktad behandling mot molekylen i fråga, utifrån dess prognostiska och behandlingsprediktiva värde. För de nya immunterapierna, så kallade immuncheckpointhämmare, används för vissa indikationer specifika biomarkörer (PD-1, PD-L1), och för andra indikationer ingen biomarkör alls. Det finns även generella mått på instabilitet i tumörens arvsanlag som kan ge en indikation på chansen för svar på en behandling med sådana immunterapier, även om de idag inte är en förutsättning för behandling. Exempel på sådana generella mått är så kallad mikrosatellitinstabilitet (MSI) och tumörmutationsbörda (TMB).

Vetenskapliga studier visar att NGS i många fall upptäcker behandlingsbara genetiska förändringar som inte har påvisats med dagens standardmetoder för diagnostik, vilket i dessa fall kan leda till en individanpassad behandling med större sannolikhet för effekt i ett tidigt skede. Med den omfattande genetiska analys som möjliggörs med NGS på en begränsad mängd tumörmaterial kan också värdefull vävnad sparas till andra diagnostiska tester.

FoundationOne CDx är en CE-märkt medicinteknisk produkt bestående av ett NGS-baserat beslutsstöd som tillhandahåller bred molekylärpatologisk information från tumörprover. Beslutsstödet avses att ligga till grund för behandlingsval på individnivå. FoundationOne CDx möjliggör så kallad ”precisionsmedicin”, det vill säga att en behandling kan skräddarsys utifrån en individs karaktäristika och förutsättningar för att optimera utfallet. Tekniken innefattar certifierade laboratorier, kliniskt och analytiskt validerad testning samt datalagring.

TLV baserar sin hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse av att diagnostisera en solid tumör med FoundationOne CDx jämfört med standardmetoder. 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. Genom den bredare diagnostiken kan även framtida behandlingsval komma att grundas på resultatet från FoundationOne CDx och i ett senare skede innebära en kostnadsbesparing. Resultaten som erhålls från en genetisk analys med FoundationOne CDx sammanfattas i ett beslutsstöd. Detta innehåller även information om tillgängliga målinriktade behandlingar, vilket kan vara tidsbesparande i samband med terapivalet. TLV konstaterar att en utvärdering av FoundationOne CDx enbart under diagnoskedet inte ger en heltäckande bild av den totala kostnadspåverkan som testmetoden har för samhället. En utvärdering av utfall och kostnader för behandling som ges som följd av FoundationOne CDx har inte utförts då det stora antalet behandlingsalternativ skulle ha medfört stor komplexitet och osäkerheter.

TLV har inte tagit del av några upphandlade priser för den utvärderade produkten. I den totala diagnostiseringskostnaden med standardmetoder ingår testkostnader av singel biomarkörtest (SBT), ”hotspot” NGS-paneler och fusionsgentester. Dessutom redovisar TLV scenarier där kostnaden för olika analysmetoder av mikrosatellitinstabilitet ingår. Enligt TLV:s hälsoekonomiska analys är kostnaden för FoundationOne CDx till företagets uppgivna pris högre än för standardmetoderna vid samtliga utvärderade tumörtyper. Däremot, i de fall där en standard MSI-analys som gjorts med immunhistokemi behöver kompletteras med en PCR-analys, blir priset för FoundationOne CDx lägre än för standardmetoderna vid icke-

småcellig lungcancer, bröstcancer och CUP men högre vid melanom, kolorektalcancer och äggstockscancer.

En ytterligare aspekt i värdet av storskaliga genetiska analyser beror på vilken data som kan delges sjukvården och forskningen. En analys med FoundationOne CDx genererar en stor mängd data som idag ägs av Foundation Medicine. Utfallet i form av vilka genetiska förändringar en patient har räcker för den kliniska användningen i rutinsjukvård och klinisk forskning, medan tekniska rådata kan användas för metodutveckling och forskning. Företagets ambition är att i framtiden dela även sådan data med sjukvården. I dagsläget finns dock ingen fullständig teknisk och legal lösning för att ta emot sådan data i sjukvården. Eventuell delning avseende mer tekniska data kan således bli en fråga för framtiden och påverkar inte den aktuella utvärderingen. Likaså bedömer TLV att en systematisk användning av denna typ av teknik kräver tid för att integreras i vården och att vården i dagsläget inte är anpassad fullt ut för denna relativt nya möjlighet.



## Referenser

---

- [1] R. Karki, D. Pandya, R. C. Elston, and C. Ferlini, "Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics," *BMC Med Genomics*, vol. 8, p. 37, Jul 15 2015.
- [2] Genomic Medicine Sweden (2019, 2019-04-07). Tillgänglig under: <https://ki.se/mmk/genomic-medicine-sweden>.
- [3] G. M. Frampton, A. Fichtenholtz, G. A. Otto, K. Wang, S. R. Downing, J. He, *et al.*, "Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing," *Nat Biotechnol*, vol. 31, pp. 1023-31, Nov 2013.
- [4] M. Ilyas, "Next-Generation Sequencing in Diagnostic Pathology," *Pathobiology*, vol. 84, pp. 292-305, 2017.
- [5] S. Behjati and P. S. Tarpey, "What is next generation sequencing?," *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, vol. 98, pp. 236-8, Dec 2013.
- [6] M. Saito, T. Momma, and K. Kono, "Targeted therapy according to next generation sequencing-based panel sequencing," *Fukushima J Med Sci*, vol. 64, pp. 9-14, Apr 17 2018.
- [7] J. T. Jorgensen and M. Hersom, "Companion diagnostics-a tool to improve pharmacotherapy," *Ann Transl Med*, vol. 4, p. 482, Dec 2016.
- [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.
- [9] A. M. Goodman, S. Kato, L. Bazhenova, S. P. Patel, G. M. Frampton, V. Miller, *et al.*, "Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers," *Mol Cancer Ther*, vol. 16, pp. 2598-2608, Nov 2017.
- [10] L. F. Campesato, R. Barroso-Sousa, L. Jimenez, B. R. Correa, J. Sabbaga, P. M. Hoff, *et al.*, "Comprehensive cancer-gene panels can be used to estimate mutational load and predict clinical benefit to PD-1 blockade in clinical practice," *Oncotarget*, vol. 6, pp. 34221-7, Oct 27 2015.
- [11] M. Ratti, A. Lampis, J. C. Hahne, R. Passalacqua, and N. Valeri, "Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches," *Cell Mol Life Sci*, vol. 75, pp. 4151-4162, Nov 2018.
- [12] D. T. Le, J. N. Durham, K. N. Smith, H. Wang, B. R. Bartlett, L. K. Aulakh, *et al.*, "Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade," *Science*, vol. 357, pp. 409-413, Jul 28 2017.
- [13] J. Grisham. (2017, 2019-04-07). FDA authorizes MSK-IMPACT test analysing patient tumors. Tillgänglig under: <https://www.mskcc.org/blog/fda-authorizes-msk-impact-test-analyzing-patient-tumors>
- [14] FDA, Drug approvals and databases (2017, 2019-04-07). FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. Tillgänglig under: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm560040.htm>.
- [15] Foundation Medicine (2019-02-28). Tillgänglig under: <https://www.foundationmedicine.se/foundation-one/vad.html/#en-bred-molekyler-profilering>".
- [16] FDA. Device approvals, denials and clearances (2017, 2019-03-13). Tillgänglig under: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf17/P170019a.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf)
- [17] Regionala cancercentrum i samverkan. (2018, 2019-03-13). Lungcancer - Nationellt vårdprogram (version: 2.0). 2018. Tillgänglig under: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/gallande-varldprogram/>
- [18] Socialstyrelsen (2019-03-13). Nationella riktlinjer för lungcancer-vård 2011 - stöd för styrning och ledning. Tillgänglig under: <https://www.socialstyrelsen.se/publikationer2011/2011-3-2>

- [19] Socialstyrelsen och Cancerfonden. Cancer i siffror 2018. Populärvetenskapliga fakta om cancer. Tillgänglig under: <https://www.cancerfonden.se/cancer-i-siffror>
- [20] Regionala cancercentrum i samverkan (2018, 2019-03-19). "Bröstcancer - Nationellt vårdprogram (version: 2.0). 2018. Tillgänglig under: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/>
- [21] Cancerfonden (2019-03-19). Tillgänglig under: <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/brostcancer>.
- [22] Socialstyrelsen Cancer Incidence in Sweden 2011. Cancerförekomst i Sverige 2011. Sveriges Officiella Statistik: Hälso-och Sjukvård, 2018. Available: [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- [23] Regionala cancercentrum i samverkan. Årsrapport 2015 från nationella bröstcancerregistret. 2016. Tillgänglig under: [https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell\\_brostcancer\\_rapport\\_2015-2pdf.pdf](https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell_brostcancer_rapport_2015-2pdf.pdf).
- [24] Regionala cancercentrum i samverkan (2018, 2019-03-19). Cancer utan känd primärtumör (CUP) - Nationellt vårdprogram (version: 3.1). 2018. Tillgänglig under: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/okand-primartumor/vardprogram/>
- [25] Regionala cancercentrum i samverkan (2018, 2019-03-19). Melanom-Nationellt vårdprogram v 3.0. Available: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/hud-och-ogon/vardprogram/>
- [26] Regionala cancercentrum i samverkan (2016, 2019-03-19). Nationella vårdprogrammet för tjock- och ändatarmscancer. Tillgänglig under: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/tjocktarm-andtarm-och-anal/tjock--och-andtarm/>
- [27] Socialstyrelsen (2014, 2019-03-19), Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård. Tillgänglig under: <https://www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-4-2>
- [28] Regionala cancercentrum i samverkan (2018, 2019-03-19). Nationella vårdprogrammet för äggstockscancer. Tillgänglig under: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstock/wardprogram/>
- [29] Regionala cancercentrum i samverkan, Lungcancer-Årsrapport från nationella lungcancerregistret (NLCR) 2015, (2016). Tillgänglig under: [https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/kvalitetsregister/rapport/nlcr\\_rapport\\_tom2015\\_final\\_161128.pdf](https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/kvalitetsregister/rapport/nlcr_rapport_tom2015_final_161128.pdf)
- [30] Svensk förening för patologi (2019-03-19). KVASt. Tillgänglig under: <http://www.svfp.se/kvast>
- [31] A. Lau, "What are Repeatability and reproducibility?," in *ASTM Standardization News*, 2009.
- [32] Y. Vander Heyden and B. Dejaegher, "Robustness tests," *LCGC Europe*, vol. 19, 2006.
- [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.
- [34] S. M. Ali, T. Hensing, A. B. Schrock, J. Allen, E. Sanford, K. Gowen, *et al.*, "Comprehensive Genomic Profiling Identifies a Subset of Crizotinib-Responsive ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Not Detected by Fluorescence In Situ Hybridization," *Oncologist*, vol. 21, pp. 762-70, Jun 2016.
- [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.

- [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.
- [37] S. Kamalakaran, V. Varadan, A. Janevski, N. Banerjee, D. Tuck, W. R. McCombie, *et al.*, "Translating next generation sequencing to practice: opportunities and necessary steps," *Mol Oncol*, vol. 7, pp. 743-55, Aug 2013.
- [38] D. H. Lee, J. Y. Han, H. G. Lee, J. J. Lee, E. K. Lee, H. Y. Kim, *et al.*, "Gefitinib as a first-line therapy of advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung in never-smokers," *Clin Cancer Res*, vol. 11, pp. 3032-7, Apr 15 2005.
- [39] A. Drilon, L. Wang, M. E. Arcila, S. Balasubramanian, J. R. Greenbowe, J. S. Ross, *et al.*, "Broad, Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches," *Clin Cancer Res*, vol. 21, pp. 3631-9, Aug 15 2015.
- [40] L. Rodriguez-Rodriguez, K. M. Hirshfield, V. Rojas, R. S. DiPaola, D. Gibbon, M. Hellmann, *et al.*, "Use of comprehensive genomic profiling to direct point-of-care management of patients with gynecologic cancers," *Gynecol Oncol*, vol. 141, pp. 2-9, Apr 2016.
- [41] A. B. Rozenblum, M. Ilouze, E. Dudnik, A. Dvir, L. Soussan-Gutman, S. Geva, *et al.*, "Clinical Impact of Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing on Changes in Treatment Decisions in Lung Cancer," *J Thorac Oncol*, vol. 12, pp. 258-268, Feb 2017.
- [42] M. Schwaederle, M. Zhao, J. J. Lee, V. Lazar, B. Leyland-Jones, R. L. Schilsky, *et al.*, "Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms: A Meta-analysis," *JAMA Oncol*, vol. 2, pp. 1452-1459, Nov 1 2016.
- [43] M. Schwaederle, M. Zhao, J. J. Lee, A. M. Eggermont, R. L. Schilsky, J. Mendelsohn, *et al.*, "Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials," *J Clin Oncol*, vol. 33, pp. 3817-25, Nov 10 2015.
- [44] D. L. Jardim, M. Schwaederle, C. Wei, J. J. Lee, D. S. Hong, A. M. Eggermont, *et al.*, "Impact of a Biomarker-Based Strategy on Oncology Drug Development: A Meta-analysis of Clinical Trials Leading to FDA Approval," *J Natl Cancer Inst*, vol. 107, Nov 2015.
- [45] F. Barlesi, J. Mazieres, J. P. Merlio, D. Debieuvre, J. Mosser, H. Lena, *et al.*, "Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT)," *Lancet*, vol. 387, pp. 1415-1426, Apr 2 2016.
- [46] J. J. Wheler, F. Janku, A. Naing, Y. Li, B. Stephen, R. Zinner, *et al.*, "Cancer Therapy Directed by Comprehensive Genomic Profiling: A Single Center Study," *Cancer Res*, vol. 76, pp. 3690-701, Jul 1 2016.
- [47] D. B. Johnson, G. M. Frampton, M. J. Rieth, E. Yusko, Y. Xu, X. Guo, *et al.*, "Targeted Next Generation Sequencing Identifies Markers of Response to PD-1 Blockade," *Cancer Immunol Res*, vol. 4, pp. 959-967, Nov 2016.
- [48] M. Dhir, H. A. Choudry, M. P. Holtzman, J. F. Pingpank, S. A. Ahrendt, A. H. Zureikat, *et al.*, "Impact of genomic profiling on the treatment and outcomes of patients with advanced gastrointestinal malignancies," *Cancer Med*, vol. 6, pp. 195-206, Jan 2017.
- [49] D. B. Johnson, K. H. Dahlman, J. Knol, J. Gilbert, I. Puzanov, J. Means-Powell, *et al.*, "Enabling a genetically informed approach to cancer medicine: a retrospective evaluation of the impact of comprehensive tumor profiling using a targeted next-generation sequencing panel," *Oncologist*, vol. 19, pp. 616-22, Jun 2014.
- [50] B. Melendez, C. Van Campenhout, S. Rorive, M. Remmelink, I. Salmon, and N. D'Haene, "Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue," *Transl Lung Cancer Res*, vol. 7, pp. 661-667, Dec 2018.

- [51] Statistikdatabasen (2019-04-30). Genomsnittlig månadslön och lönespridning efter sektor, yrke (SSYK) och kön. År 2005-2013. Tillgänglig under:  
[http://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START\\_AM\\_AM0110\\_AM0110A/LoneSpridSektorYrk4/table/tableViewLayout1/?rxid=487aee44-968e-4a3d-b5d3-a9ae8e893e49](http://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START_AM_AM0110_AM0110A/LoneSpridSektorYrk4/table/tableViewLayout1/?rxid=487aee44-968e-4a3d-b5d3-a9ae8e893e49)
- [52] Skatteverket. Arbetsgivaravgifter (2019-04-30). Tillgängligt under:  
<https://www.skatteverket.se/foretagochorganisationer/arbetsgivare/arbetsgivaravgifterochskatteavdrag/arbetsgivaravgifter.4.233f91f71260075abe8800020817.html>

## Bilagor

---

### Bilaga 1 Detaljerad beskrivning av testförfarandet med FoundationOne CDx

FoundationOne CDx är en omfattande genomisk profilerings tjänst som omfattar extraktion av patientprov, sekvensering, bioinformatik (analysering) och leverans av beslutsstöd. Alla patientprover tas emot och granskas av en patolog hos Foundation Medicine. Tumörproverna ska vara antingen paraffinbäddade block eller vara snitt mellan fyra till fem mikrometer tjocka, ha en yta på  $\geq 25 \text{ mm}^2$ , provvolym på  $\geq 1 \text{ mm}^3$ , nukleär celluläritet på  $\geq 80$  procent eller  $\geq 30\,000$  celler samt antal tumörceller  $\geq 20$  procent vilket kräver  $\geq 50$  nanogram av dubbelsträngat DNA från somatiska tumörceller. Efter validering av tumörprovet extraheras DNA från formalinfixerade och paraffinbäddade biopsier eller från prover som erhållits kirurgiskt. DNA extraktionen är automatiserad och görs med ett Promega Maxwell instrument. DNA kvantifiering görs med PicoGreen. Det extraherade DNAt används för att konstruera ett bibliotek som ska analyseras genom sekvensering. DNAt klipps i småbitar och varje sekvens får en speciell streckkod (Molecular Index Barcode). Amplifiering av exoner och introner görs med PCR varefter analysen görs med ett "hybrid capture" sekvenseringsinstrument, Illumina HiSeq 4000, vilken ger ett sekvenseringsdjup på mer än 500 gånger och över 100 gånger för mer än 99 procent av exonerna. Sekvenseringen görs på den hela kodande regionen av 324 gener och på utvalda introner från 28 gener, vilka oftast är rearrangerade eller förändrade i solida tumörer. Rådata analyseras med bioinformatik som baseras på en algoritm som utvecklats av Foundation Medicine och som genomgår en ständig förbättring och validering med hjälp av FoundationCORE, en stor databas där över 200 000 patienters genomiska profil som tagits fram av Foundation Medicine och diagnos registreras. Varje patients resultat går igenom av multidisciplinära experter, varefter de fynd som är mest kliniskt relevanta eller har en stor sannolikhet till att vara kliniskt relevanta, ytterligare analyseras av ett rapporteringsteam. Varje patients genetiska förändring matchas med tillgängliga behandlingar (i Europa mot EMA godkända behandlingar) samt mot de behandlingar som är under utveckling (kliniska försök eller de som är under EMA:s granskning).

Generering av en rapport är det sista steget och är ett väsentligt inslag i FoundationOne CDx. På första sidan av rapporten presenteras en sammanfattning av genomiska förändringar, behandlingar som kan vara relevanta samt relevanta kliniska studier ifall sådana är aktuella. I vissa fall rapporteras negativa resultat på sådana gener som inte är förändrade men som är särskilt relevanta för en specifik tumör, exempelvis KRAS för koloncancer och EGFR för lungcancer. Även genetiska förändringar där behandling saknas och inga kliniska studier finns tillgängliga presenteras i rapporten. På nästföljande sidor rapporteras genetisk signatur (TMB och MIS), de genetiska förändringarna i detalj, EU godkända behandlingar relevanta för patientens cancertyp, behandlingar som är EU godkända i andra cancertyper än patientens tumörtyp och kliniska studier. Skrivandet av rapporten tar längst tid, upp till sju dagar, och utförs av fler än 20 genetiska experter. Alla gener som patientprovet har testats för presenteras i en bilaga till rapporten. Den slutliga rapporten godkänns av ett team av patologer och erhålls elva till 14 dagar efter att provet har tagits emot.

## Bilaga 2 Frågeformulär till patologer

### ***Förfrågan om uppgifter från patologisk avdelning***

#### ***Syfte med frågorna***

NT-rådet har begärt att få utvärdera FoundationOne® CDx som ett alternativ för molekylärpatologisk diagnostik i svensk cancersjukvård. TLV har fått i uppdrag av NT-rådet att göra en hälsoekonomisk bedömning av FoundationOne® CDx. Inom ramen för detta behöver vi kartlägga omfattningen av genomisk profilering, vilka tester som används inom olika indikationer samt vad olika tester kostar. Syftet med det här frågeformuläret är att samla in denna information på ett systematiskt sätt.

#### ***Omfattning***

Målet är att täcka patologiavdelningar som utför molekylärpatologisk cancerdiagnostik på åtminstone 75% av svenska cancerpatienter med solida tumörer. Vi kommer skicka ut detta formulär till: Skåne, Göteborg, Stockholm, Linköping, Uppsala, Örebro och Norrland.

#### ***Svarstid***

Vi skulle vara tacksamma om vi kunde få svar innan den 25e oktober 2018.

#### ***OBS!***

***Frågorna som följer avser endast diagnostik som sker i rutinsjukvård.  
Var god bortse från eventuellt testförfarande som sker inom ramen för  
forskning/studier.***

#### ***Bakgrundsinfo svarande***

- Namn:
- Titel:
- Arbetsplats:
- Upptagningsområde:
- Telefonnummer:
- Dagens datum:

1. Testförfarande molekylärpatologi solida tumör

- 1.1. För varje indikation, beskriv i fritext hur testförfarandet ser ut i ditt upptagningsområde? Om möjligt ange även antal patienter per tidsenhet eller andel patienter som testas. **Gulmarkerad text är exempelsvar**

|                                | <b>Fri-text kommentar</b>   |
|--------------------------------|---|
| Icke-småcellig lungcancer      | Alla nydiagnostiserade patienter bör rutinmässigt testas för följande mutationer: EGFR, KRAS, ALK, ROS1, ...<br>Ca 80% av patienter med NSCLC genomgår testning. Resterande 20% kan inte testas pga brist på tumörmaterial eller andra orsaker. I vårt upptagningsområde används Oncomine Focus NGS panel med 50 gener (DNA). För fusionsgener, ALK och ROS1, används FISH. |
| Icke-småcellig lungcancer      |   |
| Melanom                        |   |
| Bröstcancer                    |   |
| Kolorektal cancer              |   |
| Äggstockscancer                |   |
| Cancer okänd primärtumör (CUP) |   |

2. Prisuppgifter för olika tester och tekniker

- 2.1. **Kommersiella NGS-paneler:** Specificera leverantör och tjänst samt kostnaden för panelen(erna). Ange alla paneler som används inom indikationerna som listas under punkt 1. **Gulmarkerad text är exempelsvar**

| <b>Leverantör</b> | <b>Panel</b> | <b>Kostnad ut till klinik (inom/utomlän)</b> | <b>Specifikation i fritext (typ av panel?, DNA/RNA?, indikationer?)</b> |
|-------------------|--------------|--|---|
| ThermoFischer     | Oncomine     | XX XXX /<br>XX XXX kr per patient            | 50 gener, DNA + RNA, används på alla NSCLC pat med adenocar.            |
|                   |              |  |   |
|                   |              |  |   |
|                   |              |  |   |

- 2.2. **Test för fusionsgener:** Specificera teknik samt kostnad. **Gulmarkerad text är exempelsvar**

| <b>Teknik</b>               | <b>Kostnad ut till klinik (inom/utomlän)</b> | <b>Specifikation i fritext</b> |
|-----------------------------|--|--------------------------------|
| FISH/PCR/Nanostring/NGS/IHC | XX XXX kr                                    |                                |
|                             |  |                                |
|                             |  |                                |
|                             |  |                                |

### Bilaga 3 Viktade kostnader per indikation och region vid standardbehandling

I tabellerna 20 till 25 redovisas en sammanställning av kostnaderna för SBT, ”hotspot” NGS, fusionsgenstester samt den viktade totalkostnaden vid standardbehandling av de sex utvärderade solida tumörtyper som företaget har kommit in med. Vid de flesta tumörtyper uppstår ingen kostnad för SBT då analysen täcks av ”hotspot” NGS paneltester.

Kostnaderna är viktade enligt befolkningsandel som respektive region representerar, se Tabell 19.

**Tabell 19 Befolkning och befolkningsandel per region**

| Region                         | Totalbefolkning   | Andel befolkning |
|--------------------------------|-------------------|------------------|
| Södra sjukvårdsregionen        | 1 847 249         | 18%              |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | 1 061 957         | 10%              |
| Västra sjukvårdsregionen       | 1 891 101         | 19%              |
| Stockholms sjukvårdsregion     | 2 384 441         | 23%              |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | 2 091 725         | 21%              |
| Norra sjukvårdsregionen        | 895 051           | 9%               |
| <b>Total</b>                   | <b>10 171 524</b> | <b>100%</b>      |

**Tabell 20 Kostnader för standardmetoder vid icke-småcellig lungcancer**

| Region                         | Kostnad för SBT | Kostnad för ”hotspot” NGS | Kostnad för fusionsgener | Totalkostnad per diagnos | Viktad efter befolkningsandel |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Södra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 12 000 kr                 | n.a.                     | 12 000 kr                | 2 179 kr                      |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | n.a.            | 11 880 kr                 | 3 218 kr                 | 15 098 kr                | 1 576 kr                      |
| Västra sjukvårdsregionen       | n.a.            | 11 300 kr                 | n.a.                     | 11 300 kr                | 2 101 kr                      |
| Stockholms sjukvårdsregion     | n.a.            | 19 260 kr                 | 2 845 kr                 | 22 105 kr                | 5 182 kr                      |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | n.a.            | 9 000 kr                  | 5 000 kr                 | 14 000 kr                | 2 879 kr                      |
| Norra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 10 000 kr                 | 3 160 kr                 | 13 160 kr                | 1 158 kr                      |
| <b>Total</b>                   |                 |                           |                          |                          | <b>15 075 kr</b>              |

**Tabell 21 Kostnader för standardmetoder vid bröstcancer**

| Region                         | Kostnad för SBT | Kostnad för ”hotspot” NGS | Kostnad för fusionsgener | Totalkostnad per diagnos | Viktad efter befolkningsandel |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Södra sjukvårdsregionen        | 2 270 kr        | 12 000 kr                 | n.a.                     | 14 270 kr                | 2 592 kr                      |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | 2 629 kr*       | 13 621 kr                 | n.a.                     | 16 250 kr                | 1 697 kr                      |
| Västra sjukvårdsregionen       | 2 629 kr*       | 11 300 kr                 | n.a.                     | 13 929 kr                | 2 590 kr                      |
| Stockholms sjukvårdsregion     | 2 989 kr        | 12 000 kr                 | n.a.                     | 14 989 kr                | 3 586 kr                      |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | 2 629 kr*       | 12 000 kr                 | n.a.                     | 14 629 kr                | 3 008 kr                      |
| Norra sjukvårdsregionen        | 2 629 kr*       | 12 000 kr                 | n.a.                     | 14 629 kr                | 1 287 kr                      |
| <b>Total</b>                   |                 |                           |                          |                          | <b>14 687 kr</b>              |

\* Baserat på genomsnittlig kostnad i andra regioner då regionen inte rapporterat testkostnad.

**Tabell 22 Kostnader för standardmetoder vid cancer med okänd primärtumör**

| Region                     | Kostnad för SBT | Kostnad för ”hotspot” NGS | Kostnad för fusionsgener | Totalkostnad per diagnos | Viktad efter befolkningsandel |
|----------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Södra sjukvårdsregionen    | n.a.            | 12 000 kr                 | n.a.                     | 12 000 kr                | 2 179 kr                      |
| Sydöstra sjukvårdsregionen | n.a.            | 11 880 kr                 | 3 218 kr                 | 15 098 kr                | 1 576 kr                      |
| Västra sjukvårdsregionen   | n.a.            | 7 448 kr                  | n.a.                     | 7 448 kr                 | 1 385 kr                      |
| Stockholms sjukvårdsregion | n.a.            | 19 260 kr                 | 2 845 kr                 | 22 105 kr                | 5 182 kr                      |
| Uppsala-Örebro             | n.a.            | 9 000 kr                  | 5 000 kr                 | 14 000 kr                | 2 879 kr                      |



|                         |      |           |          |           |                  |
|-------------------------|------|-----------|----------|-----------|------------------|
| sjukvårdsregion         |      |           |          |           |                  |
| Norra sjukvårdsregionen | n.a. | 10 000 kr | 3 160 kr | 14 901 kr | 1 158 kr         |
| <b>Total</b>            |      |           |          |           | <b>14 359 kr</b> |

**Tabell 23 Kostnader för standardmetoder vid melanom**

| Region                         | Kostnad för SBT | Kostnad för "hotspot" NGS | Kostnad för fusions-gener | Totalkostnad per diagnos | Viktad efter befolkningsandel |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Södra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 9 500 kr                  | n.a.                      | 9 500 kr                 | 1 725 kr                      |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | 4 000 kr        | 0 kr                      | n.a.                      | 4 000 kr                 | 418 kr                        |
| Västra sjukvårdsregionen       | n.a.            | 7 448 kr                  | n.a.                      | 7 448 kr                 | 1 385 kr                      |
| Stockholms sjukvårdsregion     | 8 821 kr        | 0 kr                      | n.a.                      | 8 821 kr                 | 2 068 kr                      |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | 4 000 kr        | 0 kr                      | n.a.                      | 4 000 kr                 | 823 kr                        |
| Norra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 10 000 kr                 | n.a.                      | 10 000 kr                | 880 kr                        |
| <b>Total</b>                   |                 |                           |                           |                          | <b>7 298 kr</b>               |

**Tabell 24 Kostnader för standardmetoder vid kolorektal cancer**

| Region                         | Kostnad för SBT | Kostnad för "hotspot" NGS | Kostnad för fusions-gener | Totalkostnad per diagnos | Viktad efter befolkningsandel |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Södra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 9 500 kr                  | n.a.                      | 9 500 kr                 | 1 725 kr                      |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | n.a.            | 11 880 kr                 | n.a.                      | 11 880 kr                | 1 240 kr                      |
| Västra sjukvårdsregionen       | n.a.            | 7 448 kr                  | n.a.                      | 7 448 kr                 | 1 385 kr                      |
| Stockholms sjukvårdsregion     | n.a.            | 19 260 kr                 | n.a.                      | 19 260 kr                | 4 515 kr                      |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | n.a.            | 9 000 kr                  | n.a.                      | 9 000 kr                 | 1 851 kr                      |
| Norra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 10 000 kr                 | n.a.                      | 10 000 kr                | 880 kr                        |
| <b>Total</b>                   |                 |                           |                           |                          | <b>11 596 kr</b>              |

**Tabell 25 Kostnader för standardmetoder vid äggstockscancer**

| Region                         | Kostnad för SBT | Kostnad för "hotspot" NGS | Kostnad för fusions-gener | Totalkostnad per diagnos | Viktad efter befolkningsandel |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Södra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 12 000 kr                 | n.a.                      | 12 000 kr                | 2 179 kr                      |
| Sydöstra sjukvårdsregionen     | n.a.            | 13 621 kr                 | n.a.                      | 13 621 kr                | 1 422 kr                      |
| Västra sjukvårdsregionen       | n.a.            | 11 300 kr                 | n.a.                      | 11 300 kr                | 2 101 kr                      |
| Stockholms sjukvårdsregion     | n.a.            | 12 000 kr                 | n.a.                      | 12 000 kr                | 2 813 kr                      |
| Uppsala-Örebro sjukvårdsregion | n.a.            | 12 000 kr                 | n.a.                      | 12 000 kr                | 2 468 kr                      |
| Norra sjukvårdsregionen        | n.a.            | 12 000 kr                 | n.a.                      | 12 000 kr                | 1 056 kr                      |
| <b>Total</b>                   |                 |                           |                           |                          | <b>12 039 kr</b>              |